

Estrés Oxidativo Factor de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles

Dr. Raúl F. Pastor

**Hospital de Clínicas
Universidad de Buenos Aires**

**Comisión Europea para la Investigación
y la Innovación**





**Organización
Mundial de la Salud**



PROYECTO REVISADO Y ACTUALIZADO

(Versión del 15 de marzo de 2013)

PROYECTO REVISADO Y ACTUALIZADO

**PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL
PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE
LAS ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES
2013-2020**

Antecedentes

1. La carga mundial de enfermedades no transmisibles y la amenaza que suponen constituye un importante problema de salud pública que socava el desarrollo social y económico en todo el mundo. Para evitar las crecientes desigualdades entre diferentes países y poblaciones se necesitan medidas urgentes a nivel mundial, regional y nacional que mitiguen esta amenaza.
2. Se calcula que unos 36 millones de defunciones, el 63% de los 57 millones de muertes registradas en el mundo en 2008, se debieron a enfermedades no transmisibles, principalmente enfermedades cardiovasculares (48%), cánceres (21%), enfermedades respiratorias crónicas (12%) y diabetes (3,5%).¹ En 2008, el 80% de las defunciones (29 millones) por enfermedades no transmisibles se produjeron en países de ingresos bajos y medios, y en estos últimos países la proporción de muertes prematuras (antes de los 70 años) es mayor (48%) que en los países de ingresos altos (26%). Según las previsiones de la OMS, si todo sigue igual, la cifra anual de muertes por enfermedades no transmisibles aumentará a 55 millones en 2030. Los conocimientos científicos demuestran que la carga de enfermedades no transmisibles se puede reducir mucho si se aplican de forma eficaz y equilibrada intervenciones preventivas y curativas costoefectivas ya existentes.

Objetivo 1. Otorgar más prioridad a la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles en las agendas de desarrollo mundial, regional y nacional y en los objetivos de desarrollo acordados internacionalmente mediante el reforzamiento de la cooperación internacional y la promoción.

Objetivo 2. Reforzar la capacidad, el liderazgo, la gobernanza, la acción multisectorial y las alianzas nacionales para acelerar la respuesta de los países en materia de prevención y control de las enfermedades no transmisibles

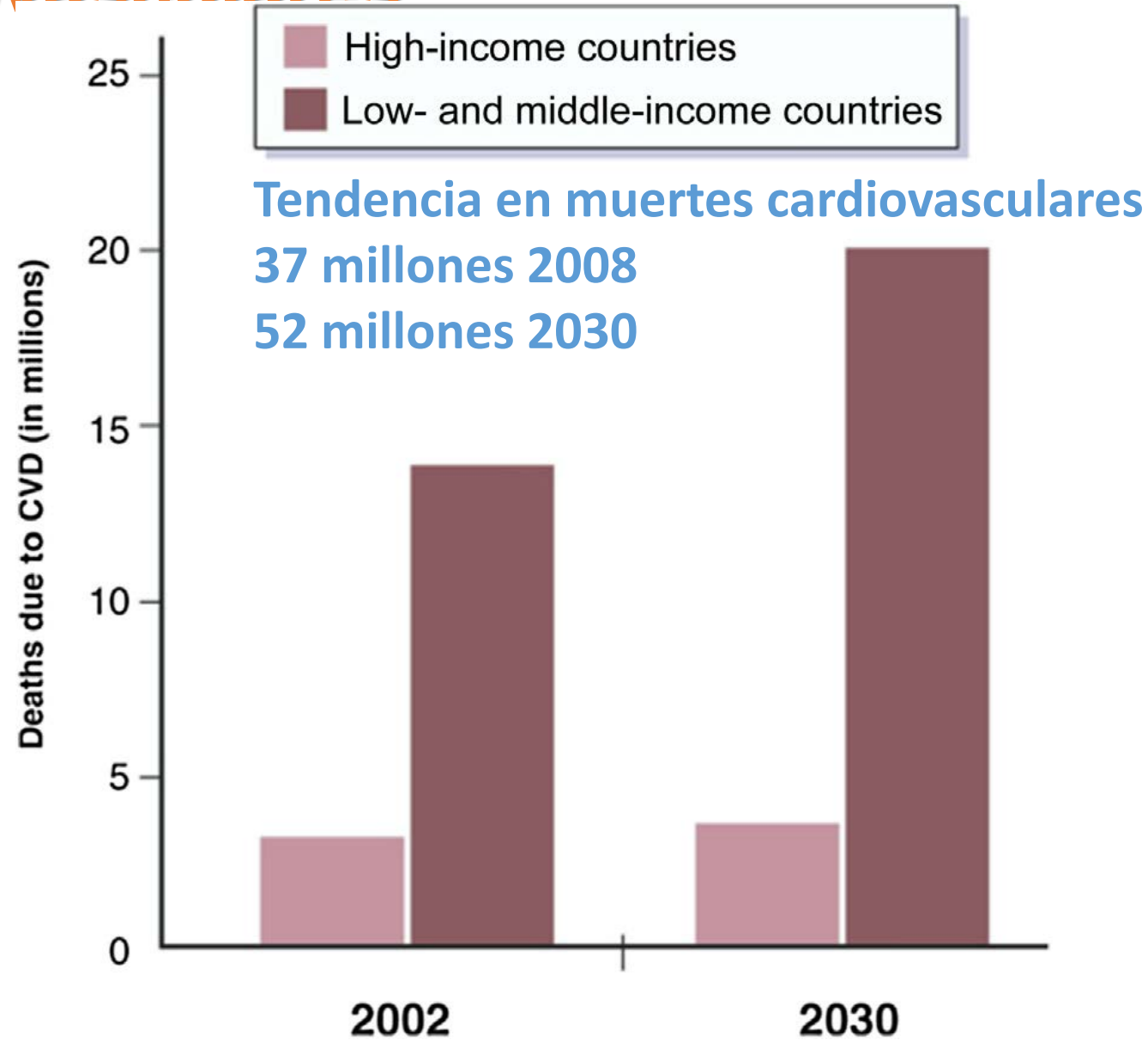
Objetivo 3. Reducir los factores de riesgo modificables de las enfermedades no transmisibles y sus determinantes sociales subyacentes mediante la creación de entornos que fomenten la salud

Objetivo 4. Fortalecer y reorientar los sistemas de salud para abordar la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles y de los determinantes sociales subyacentes mediante una atención primaria centrada en las personas y la cobertura sanitaria universal

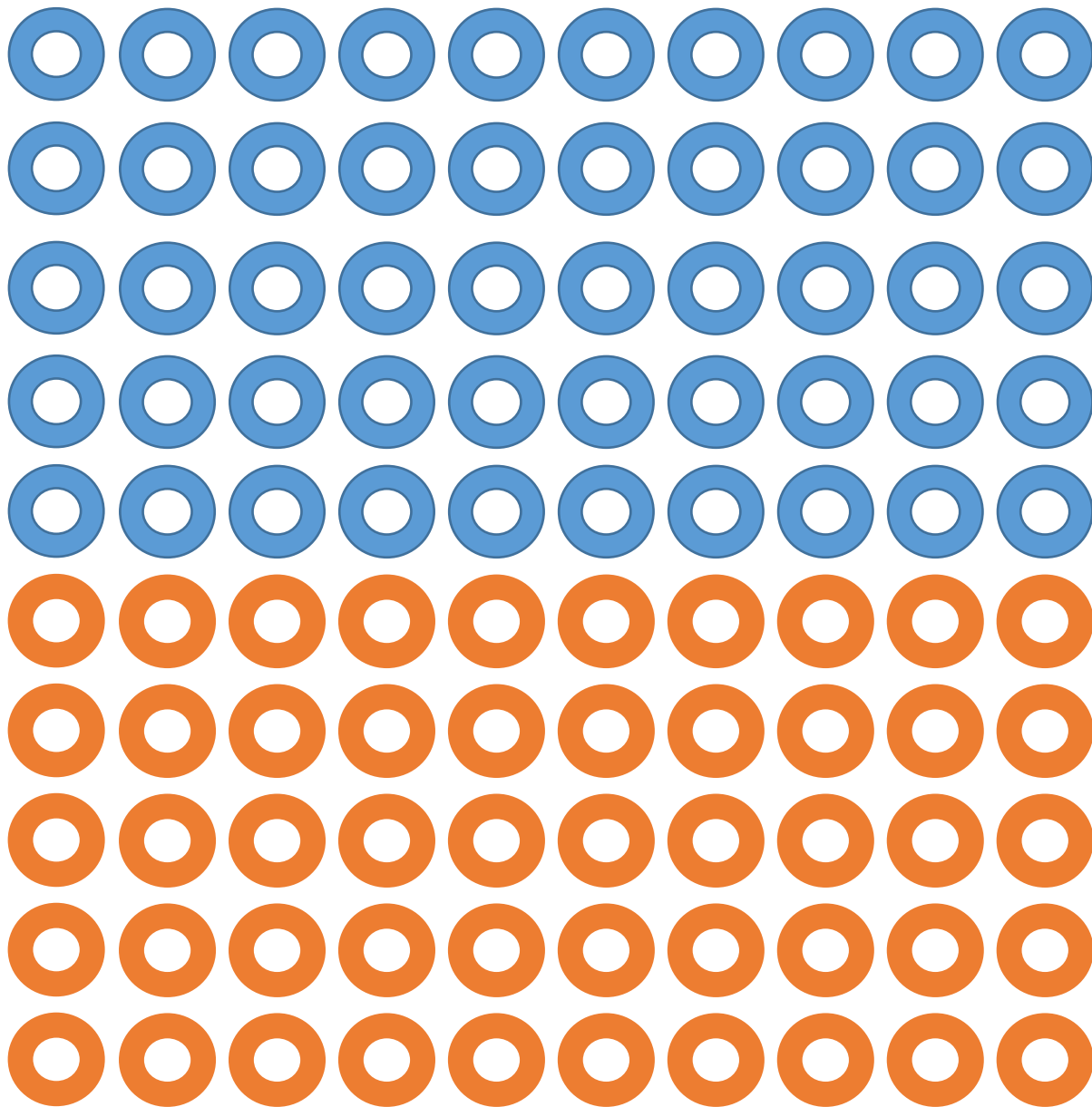
Objetivo 5. Fomentar y apoyar la capacidad nacional de investigación y desarrollo de calidad en relación con la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles

Objetivo 6. Vigilar la evolución y los determinantes de las enfermedades no transmisibles y evaluar los progresos hacia su prevención y control

Mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares



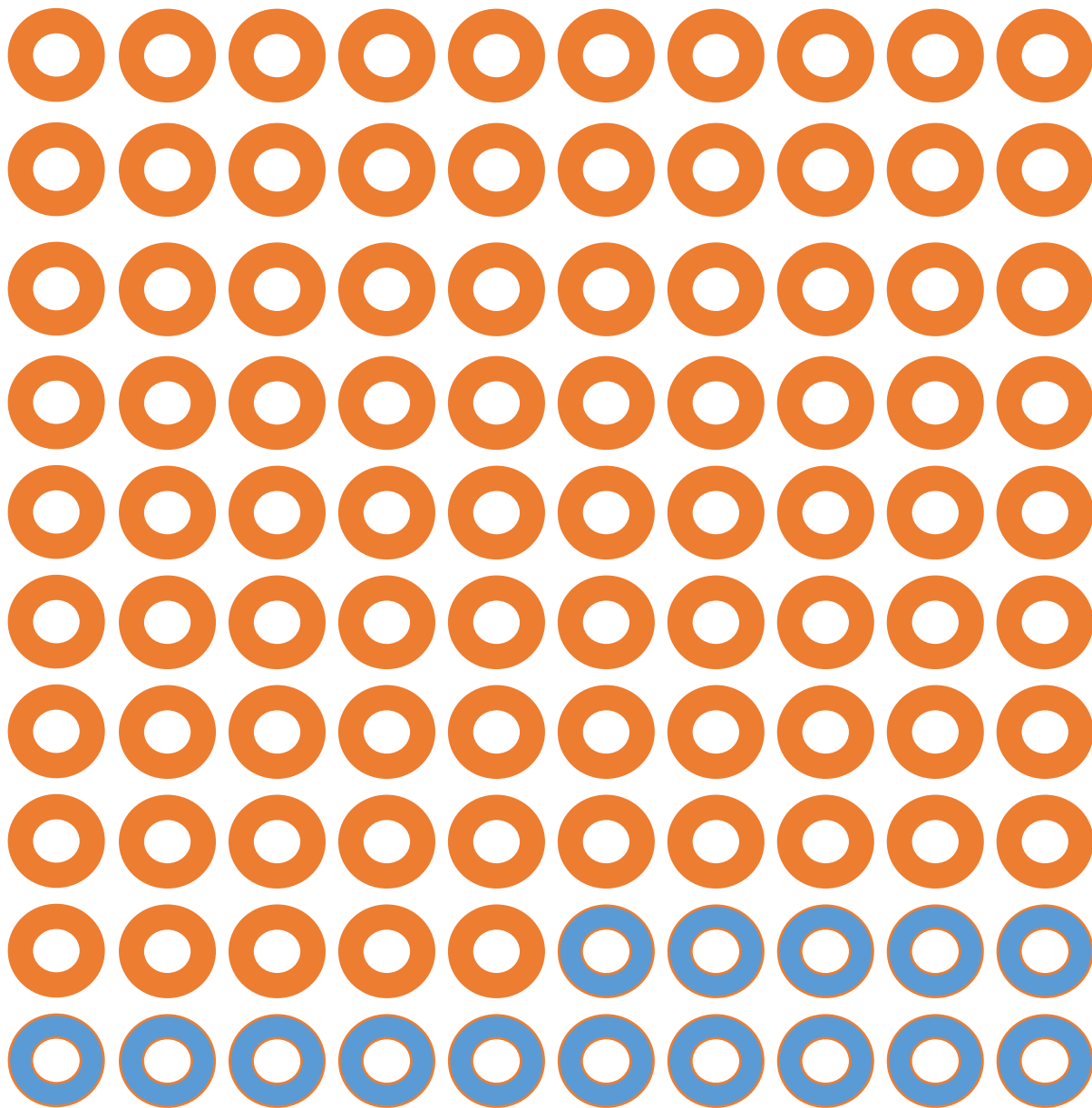
Global CVD mortality. Joshi et al. JACC 2008.



HIPERTENSION ARTERIAL

> 25 años

**40 % en el
Mundo
50 % en
Argentina**

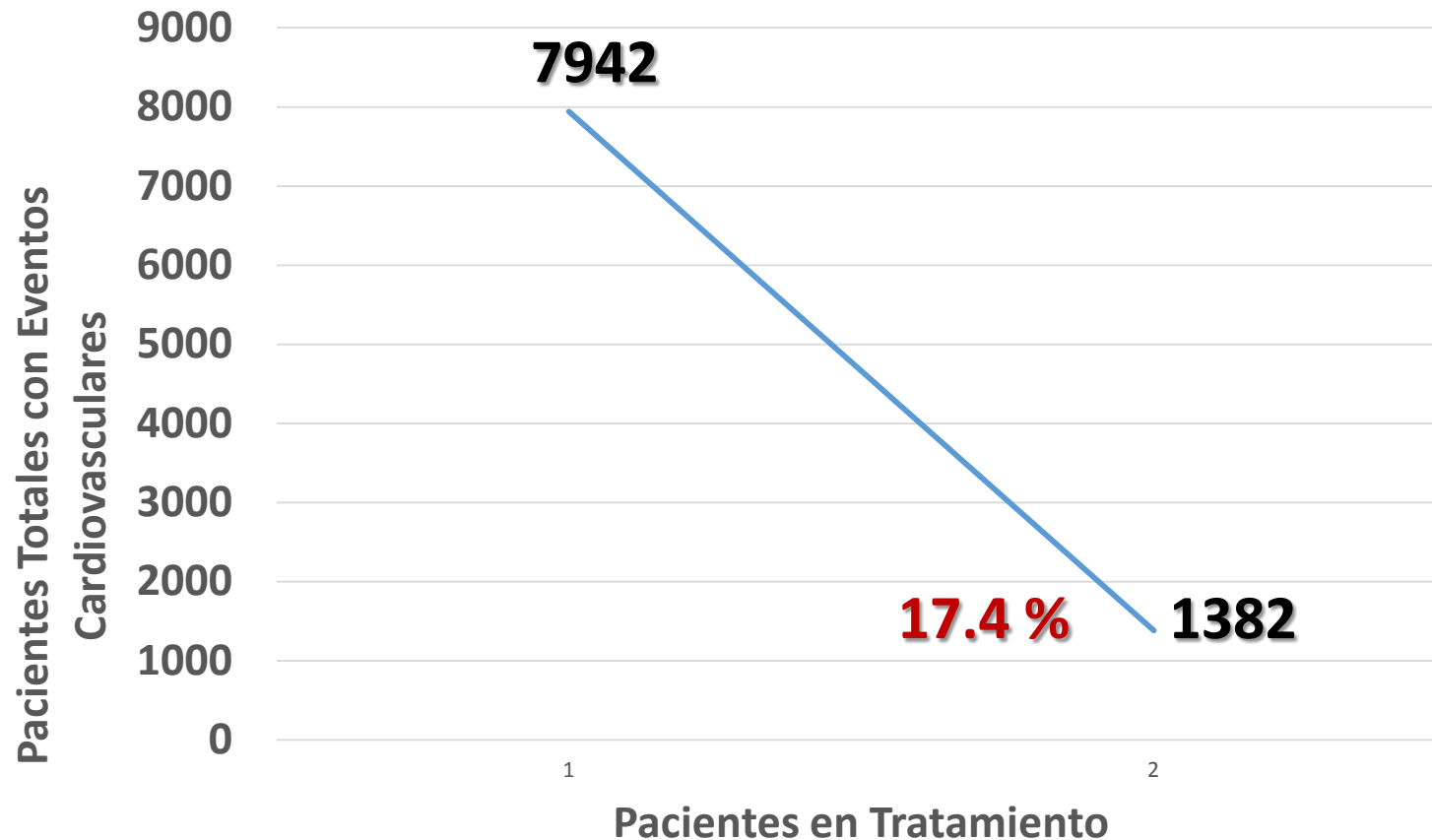


**Población total
de
HIPERTENSOS**

**Tratados y
Controlados
Solo el 15 %**

Caida a los 5 Años del Tratamiento Beta-Bloqueante

The PURE Study



Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Yusuf, S. Lancet 2011 Oct 1;378(9798):1231-43

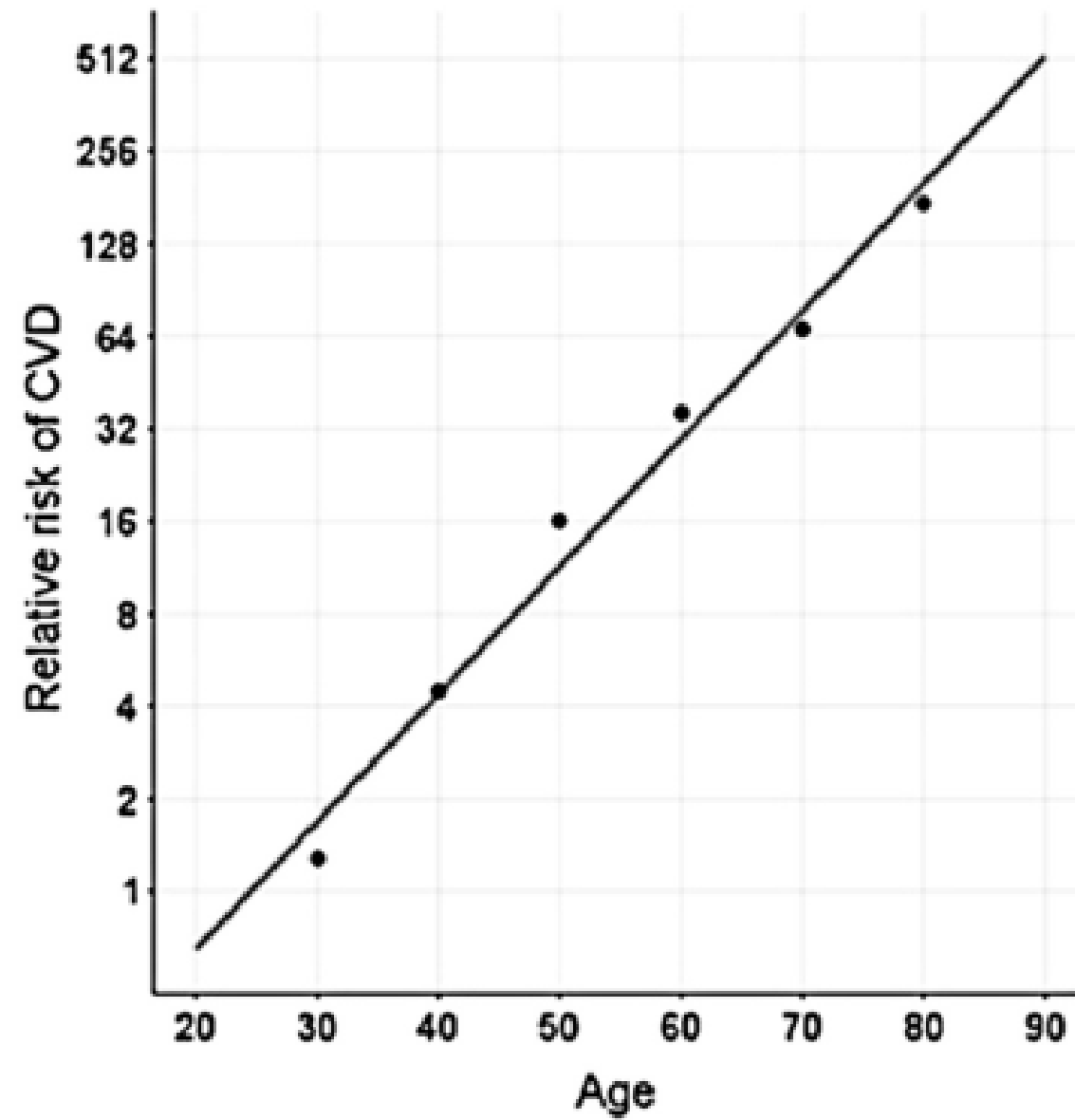


Figure 5. Relative risk of a first cardiovascular disease (CVD) event according to age (based on British data). Adapted from Wald NJ and Wald DS.¹²



Sano

Enfermo

Las Bacterias en la Esencia de la VIDA

Cloroplastos

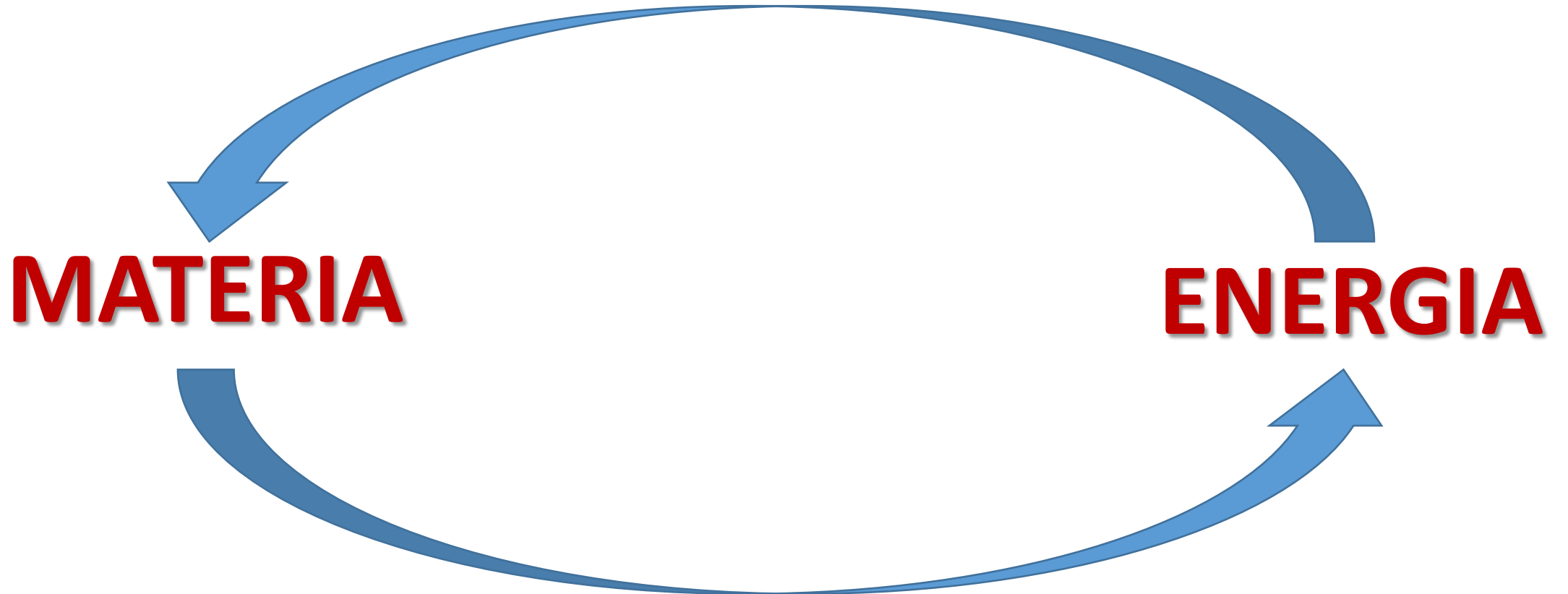


Mitocondrias



Flora Bacteriana Intestinal

**LA VIDA
ES UN FLUJO PERMANENTE
ENTRE
LA MATERIA Y ENERGIA**



La ENERGIA de la FISIOLOGÍA



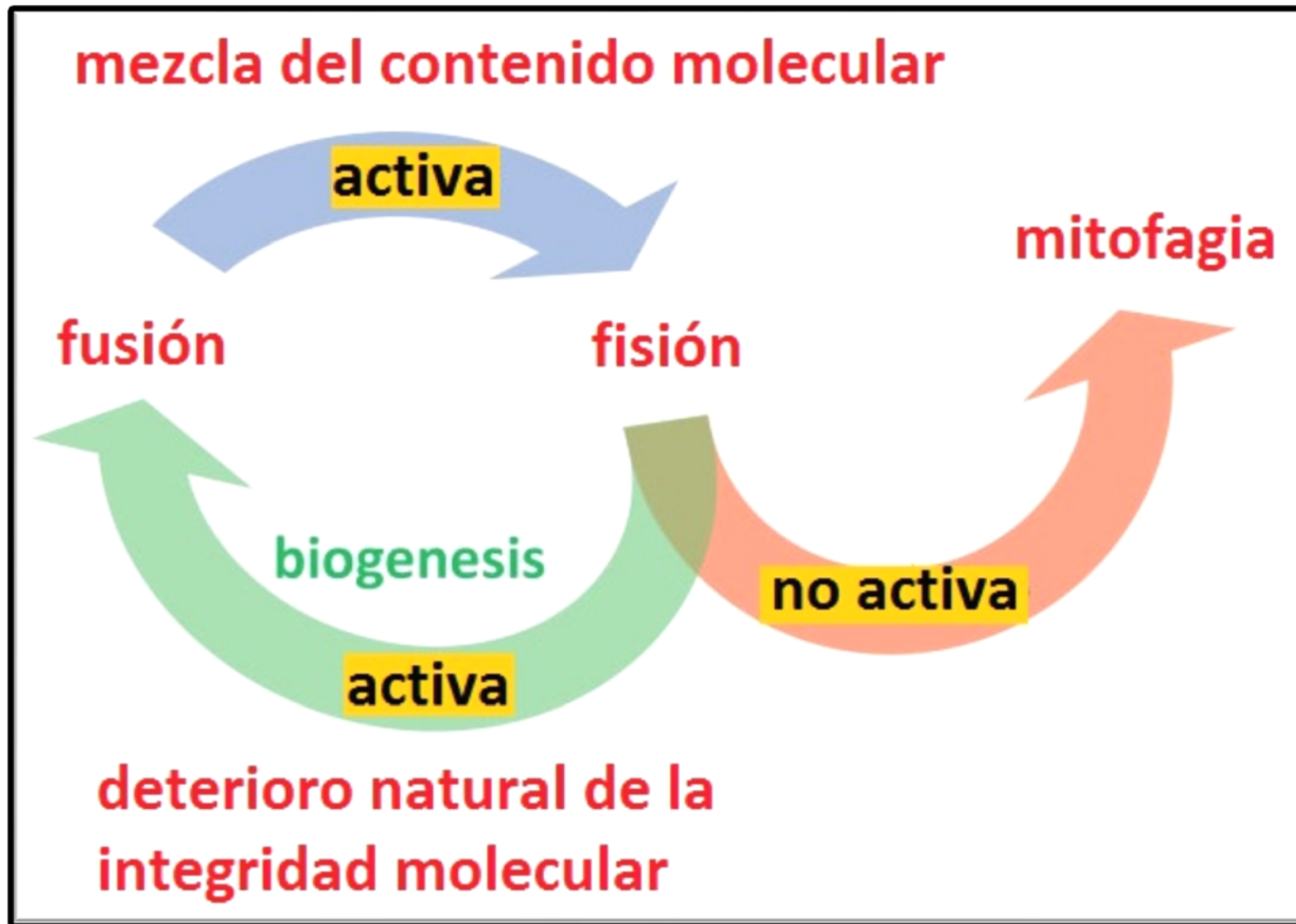
Rendimiento energético 40 % que se almacena en forma de ATP
El 95% del ATP se genera en las Mitocondrias

ATP = ENERGIA

trabajo mecánico, químico, osmótico y eléctrico



Control de Calidad Mitocondrial – a través de los ciclos de fusión fisión mitocondrial



El 95% del Estrés Oxidativo es el Efecto Colateral de la Producción de Energía Mitocondrial ATP



Estrés oxidativo y fumar cigarrillos.

**Una bocanada de cigarrillo tiene
Cien mil billones de radicales libres
 $100.000.000.000.000.000 = 1 \times 10^{17}$**

**Estrés Oxidativo
Bronco - Pulmonar**

**Estrés Oxidativo
Sistémico**



**El oxígeno es en realidad un gas tóxico, mutagénico,
altamente oxidante y combustible**

Day, BJ. Antioxidant therapeutics: Pandora's box. Free Radic. Biol. Med. (2013).

ESTRÉS OXIDATIVO

**El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes
que potencialmente puede causar daños
(Sies, 1985)**



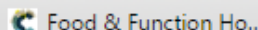
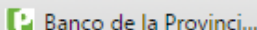
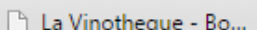
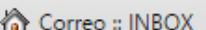
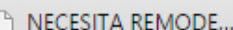
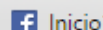
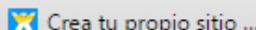
RADICALES LIBRES



ANTIOXIDANTES

Estrés Oxidativo – 143981 Publicaciones desde 1960

 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=oxidative+stress 

aciones ★ Bookmarks        » 

NCBI Resources  How To  [Sign in to NCBI](#)

 PubMed 
US National Library of Medicine
National Institutes of Health
[Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#) [Help](#)

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Summary ▾ 20 per page ▾ Sort by Most Recent ▾ Send to: ▾ Filters: [Manage Filters](#)

Results: 1 to 20 of 143981 << First < Prev Page 1 of 7200 Next > Last >>

☐ [Red blood cells in Rett syndrome: oxidative stress, morphological changes and altered membrane organization.](#)
1. Ciccoli L, De Felice C, Leoncini S, Signorini C, Cortelazzo A, Zollo G, Pecorelli A, Rossi M, Hayek J. Biol Chem. 2015 Jun 3. pii: [/j/bchm.ahead-of-print/hsz-2015-0117/hsz-2015-0117.xml](#). doi: 10.1515/hsz-2015-0117. [Epub ahead of print]
PMID: 26040005

☐ [Lifespan extension and increased resistance to environmental stressors by N-Acetyl-L-Cysteine in Caenorhabditis elegans.](#)
2. Oh SI, Park JK, Park SK. Clinics (Sao Paulo). 2015 May;70(5):380-386. Epub 2015 May 1.
PMID: 26039957

☐ [Bioanalytical techniques for detecting biomarkers of response to human asbestos exposure.](#)
3. Mesaros C, Worth AJ, Snyder NW, Christofidou-Solomidou M, Vachani A, Albelda SM, Blair IA. Bioanalysis. 2015 May;7(9):1157-1173.
PMID: 26039812

☐ [Comparing Acute Toxicity of Gunshot Particles, from Firing Conventional and Lead-Free Ammunition, in Pulmonary Epithelial Cell Cultures.](#)
4. Bergström U, Ekstrand-Hammarström B, Hägglund L, Wingfors H. J Toxicol Environ Health A. 2015;78(10):645-661.
PMID: 26039682

Atherosclerosis – 108128 Publicaciones desde 1933

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=atherosclerosis

nes ★ Bookmarks Food & Function Ho... Banco de la Provinci... La Vinotheque - Bo... Correo :: INBOX NECESITA REMODE... Inicio1 Crea tu propio sitio ...

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed atherosclerosis Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Summary 20 per page Sort by Most Recent Send to: Filters: [Manage Filters](#)

Results: 1 to 20 of 108128

<< First < Prev Page 1 of 5407 Next > Last >>

☐ [Aortic Intima-Media Thickness as an Early Marker of Atherosclerosis in Children with Inflammatory Bowel Disease.](#)
1. Aloi M, Tromba L, Rizzo V, D'Arcangelo G, Dilillo A, Blasi S, Civitelli F, Kiltzanidi D, Redler A, Viola F. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Feb 18. [Epub ahead of print]
PMID: 26039941

☐ [A trimetazidin szerepe a diabeteses microangiopathia kezelésében ischaemiás szívbetegek esetén.](#)
2. Fi Z, Kovács G, Szentes V. Orv Hetil. 2015 May;156(19):765-768. Hungarian.
PMID: 26039915

☐ [p.Q192R SNP of PON1 seems not to be Associated with Carotid Atherosclerosis Risk Factors in an Asymptomatic and Normolipidemic Brazilian Population Sample.](#)
3. Scherrer DZ, Zago VH, Vieira IC, Parra ES, Panzoldo NB, Alexandre F, Secolin R, Baracat J, Quintão EC, Faria EC. Arq Bras Cardiol. 2015 May 29. pii: S0066-782X2015005050053. [Epub ahead of print] Portuguese, English.
PMID: 26039660

☐ [Effect of ursodeoxycholic acid on atherosclerosis.](#)
4. Ozturk K, Uygun A, Demirci H, Bagci S. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Jul;27(7):865. No abstract available.
PMID: 26039180

New feature
Try the new Display Settings option - Sort by Relevance

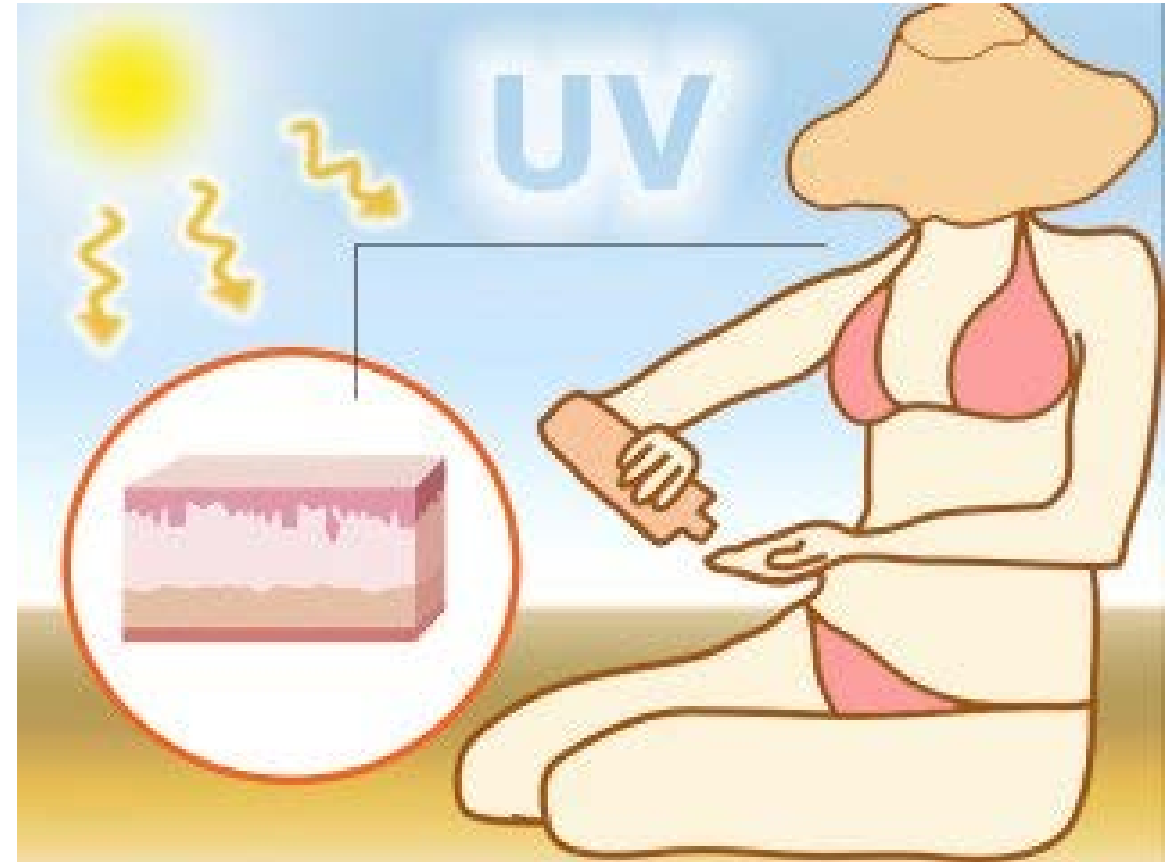
Results by year

Download CSV

Related searches
[atherosclerosis review](#)
[carotid atherosclerosis](#)
[coronary atherosclerosis](#)
[atherosclerosis plaque](#)
[atherosclerosis mice](#)

PMC Images search for atherosclerosis

Estrés Oxidativo del Oxígeno = Sol



Filtrado de la Sangre

Pulmones 5 L / min

5 L / min x 60 min = 300 L / hs.

300 L / hs. x 24 hs = 7200 L / día

1 L sangre pesa 1.060 kg.

7200 L/día x 1.060 gr / L = **7632 kg / día**

Riñones 1.2 L / min

1.2 L / min x 60 min = 72 L / min

72 L / min x 24 hs = 1728 L / día

1728 L / día x 1.060 gr. / L = 1832 Kg /

día x 2 = **3663 Kg / día**

Higado 1.5 L / min

1.5 L / min x 60 min = 90 L / hs.

90 L / hs x 24 hs = 2160 L / día

2160 L / día x 1.060 Kg / L = **2290 Kg /**

día

Se Filtran

13585 Kg / día

de sangre

Daño al DNA - Daño a la Información



**1.000 – 1.000.000 de lesiones moleculares
Por Radicales Libres por célula y por día.**

**Está estimado que el cuerpo humano tiene
60 trillones de células.**

Jefferson Lab.

**Metabolismo Celular Oxidativo,
Contaminación Radioactiva, Smog Ambiental**

**Lesiones no reparadas en genes críticos como genes supresores de tumores
pueden empeorar la capacidad de las células para prevenir la formación de tumores.**

Lodish H., Berk A., Matsudaira, P., Kaiser CA., Krieger M., Scott MP., Zipursky SL., Darnell J., (2004), Molecular Biology of the Cell, p. 963. WH Freeman. New York, NY.

Envejecimiento: Concepto de Uso y Desgaste

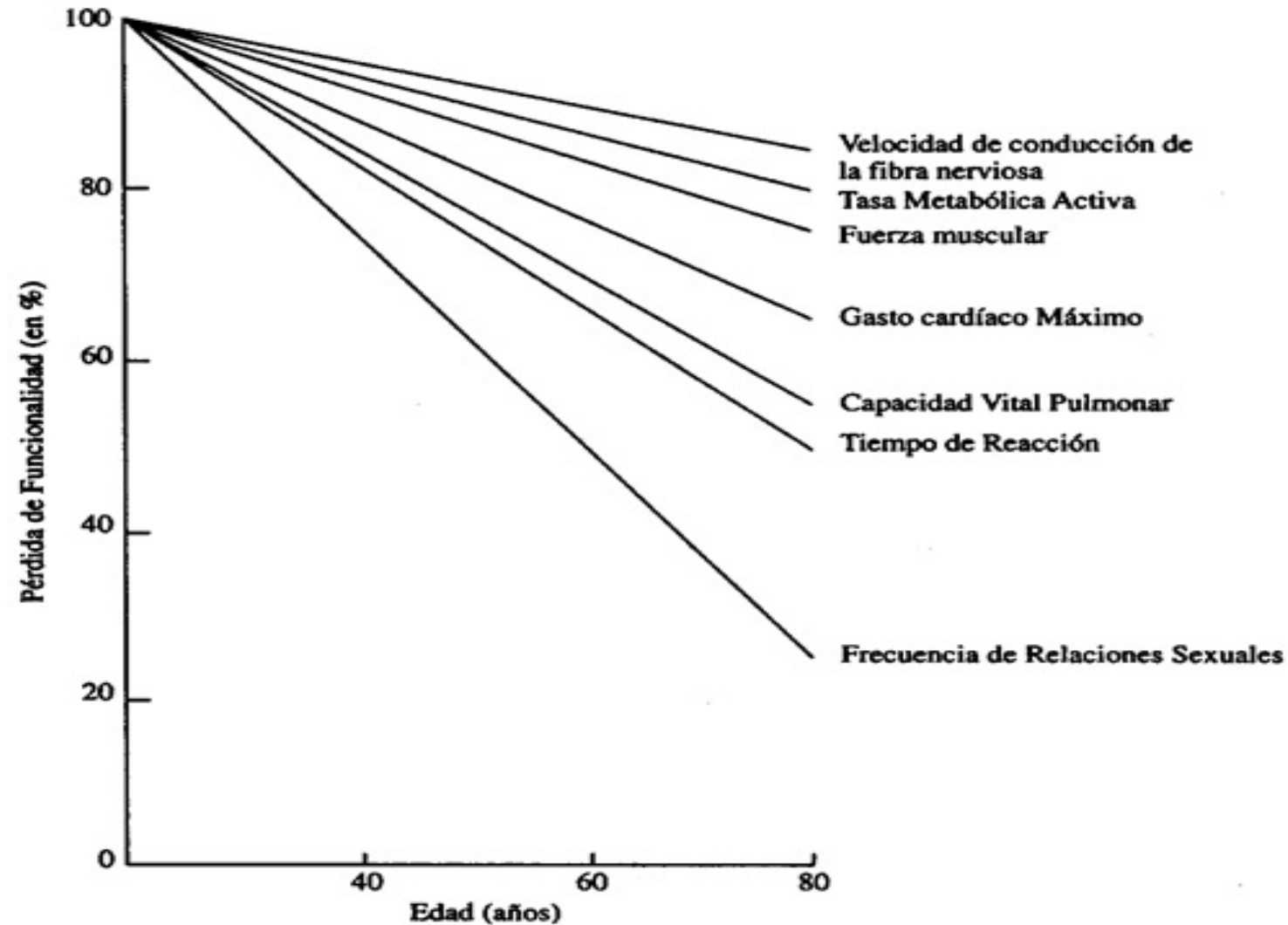
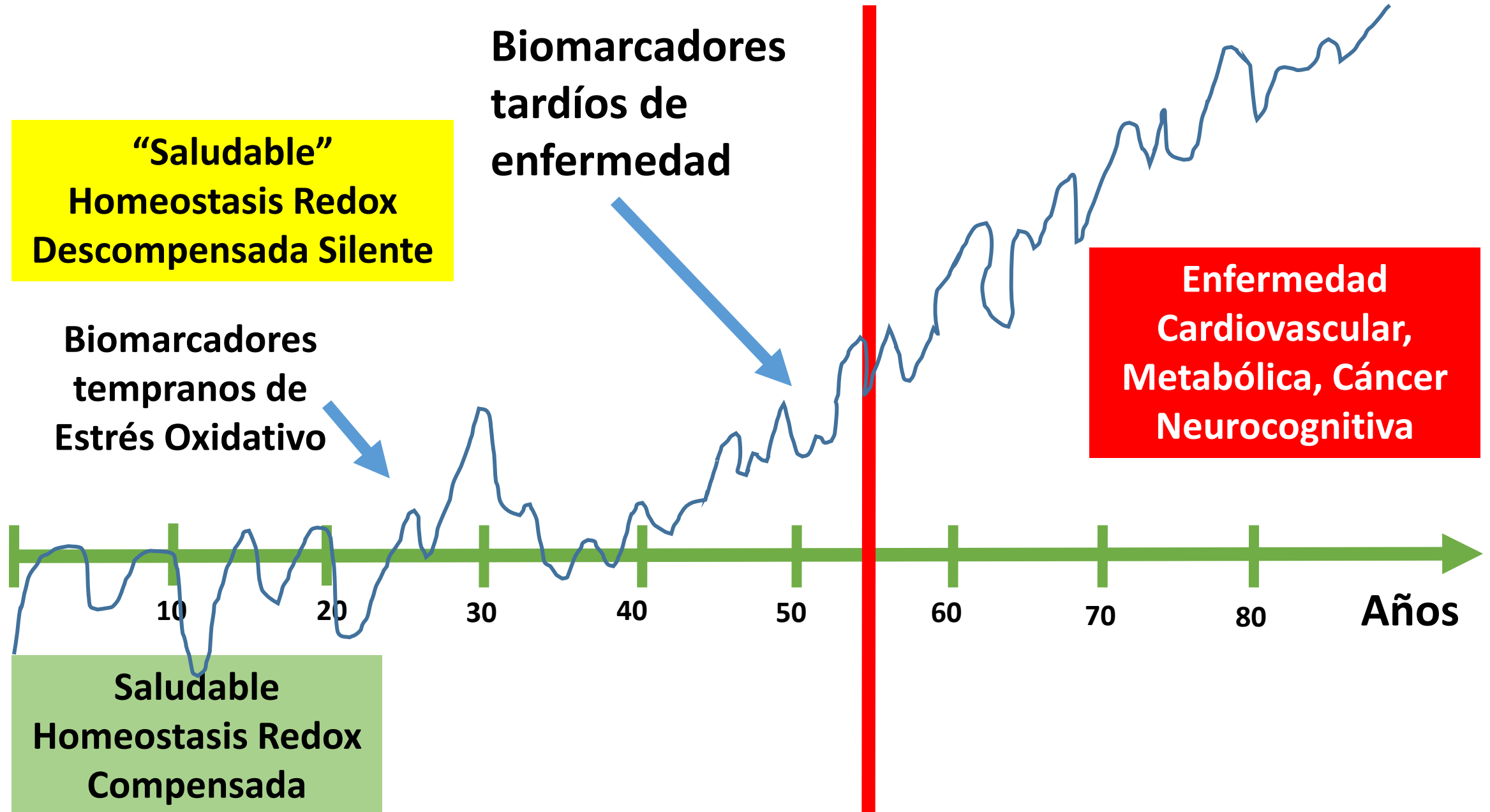


Figura VII-1. Diagrama que muestra el deterioro de varias funciones fisiológicas del cuerpo humano. El deterioro se expresa de forma porcentual a partir de la función a la edad de 20 años, es decir, en su máxima plenitud. (Modificado de Case & Waterhouse, 1994).

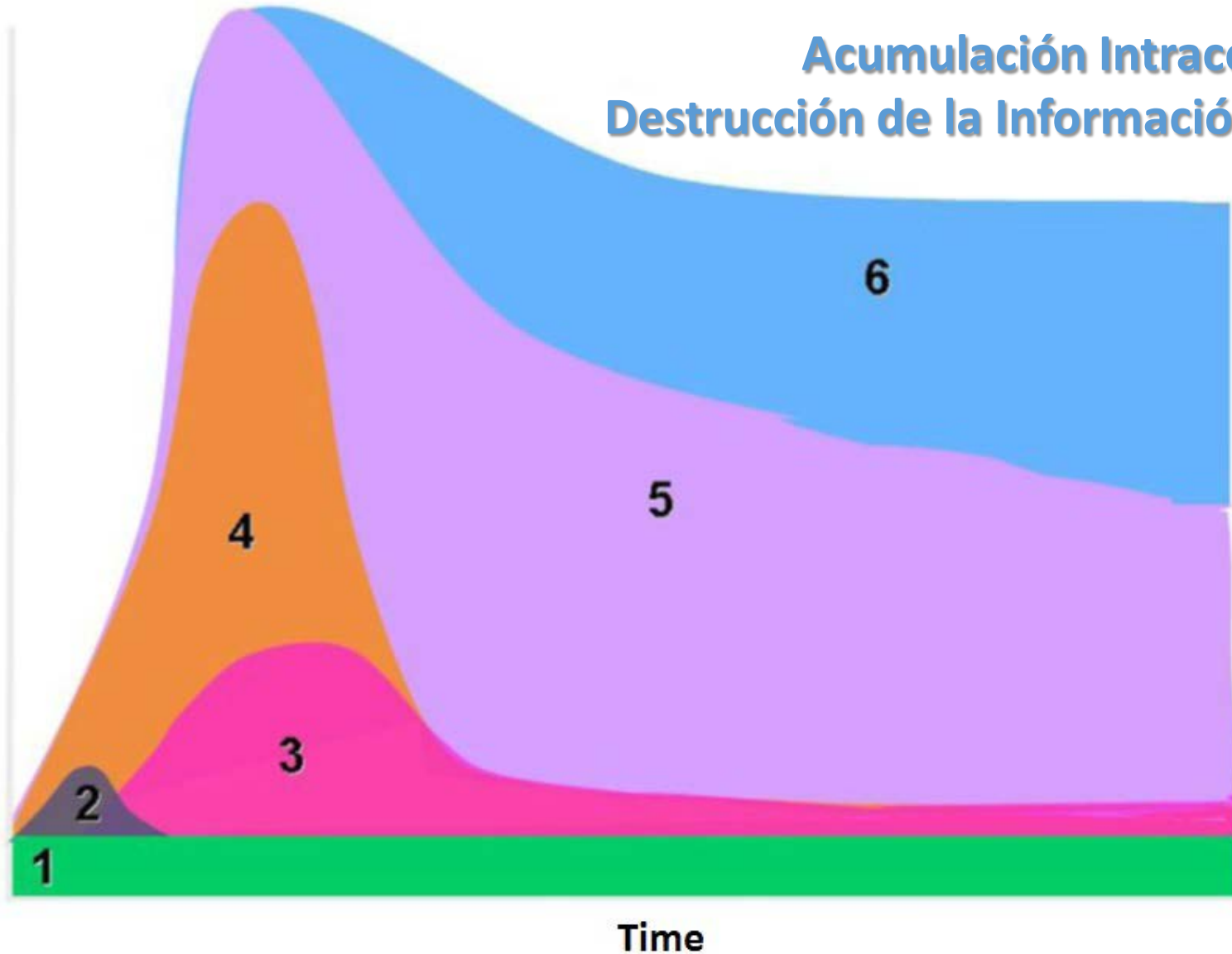
Estrés Oxidativo en el Tiempo – Efecto Bola de Nieve



intracellular free radicals

Acumulación Intracelular de Radicales Libres

Destrucción de la Información Enfermedades y Envejecimiento



**Estrés Oxidativo
+
Basura Metabólica
Vs
Estatus Oxidativo**

1 - Physiologic Oxidative Status Average 2 - Oxidative Stress physiological (postprandial) 3 and 4 Acute to Chronic Oxidative Stress Level 5 - Acute to Chronic Oxidative Stress Moderate 6 - High Oxidative Stress Acute to Chronic Severe

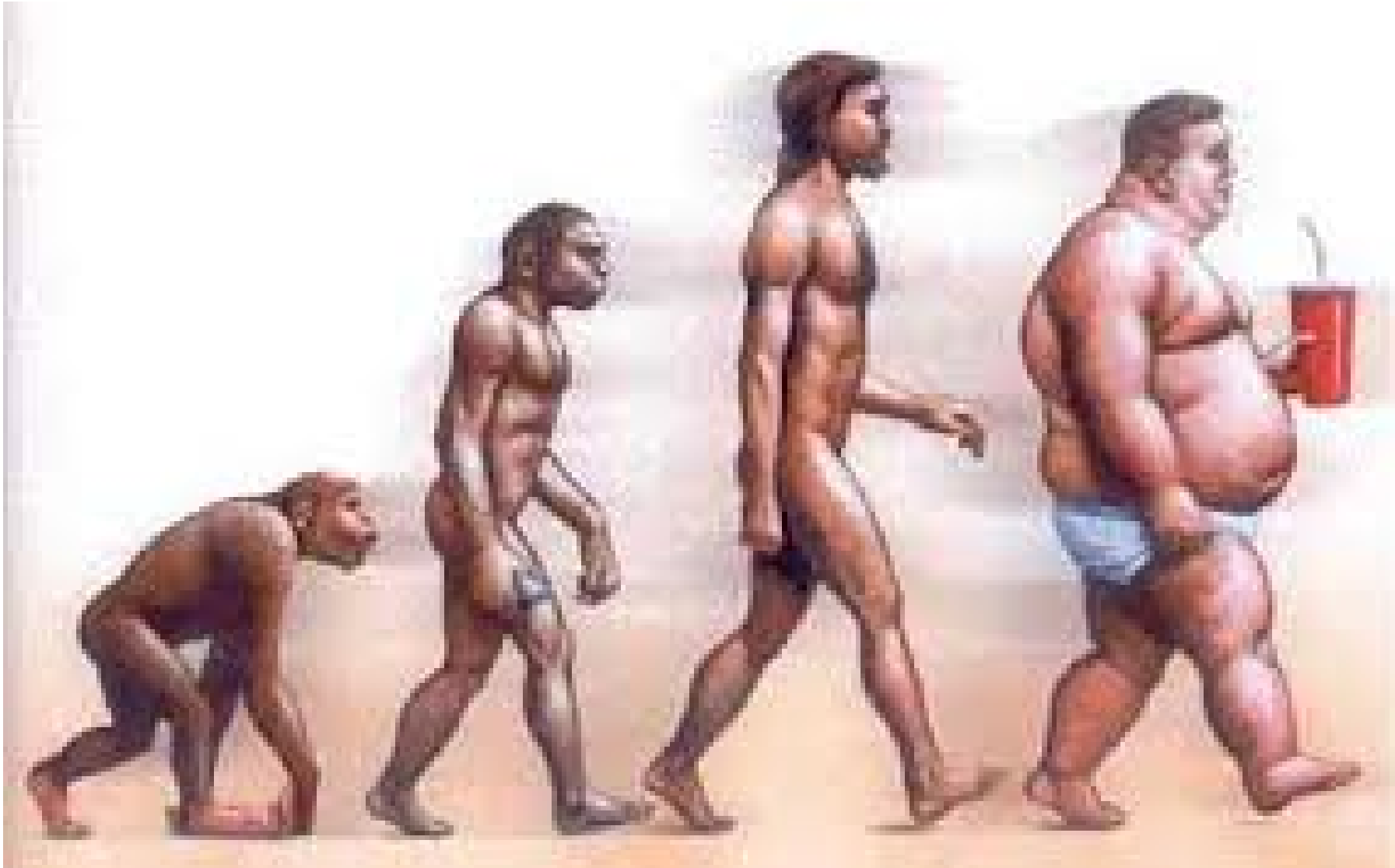


**Envejecimiento
con daños al ADN
no reparados**



**Envejecimiento
Saludable**

Síndrome Metabólico = Estrés Oxidativo



Síndrome Metabólico

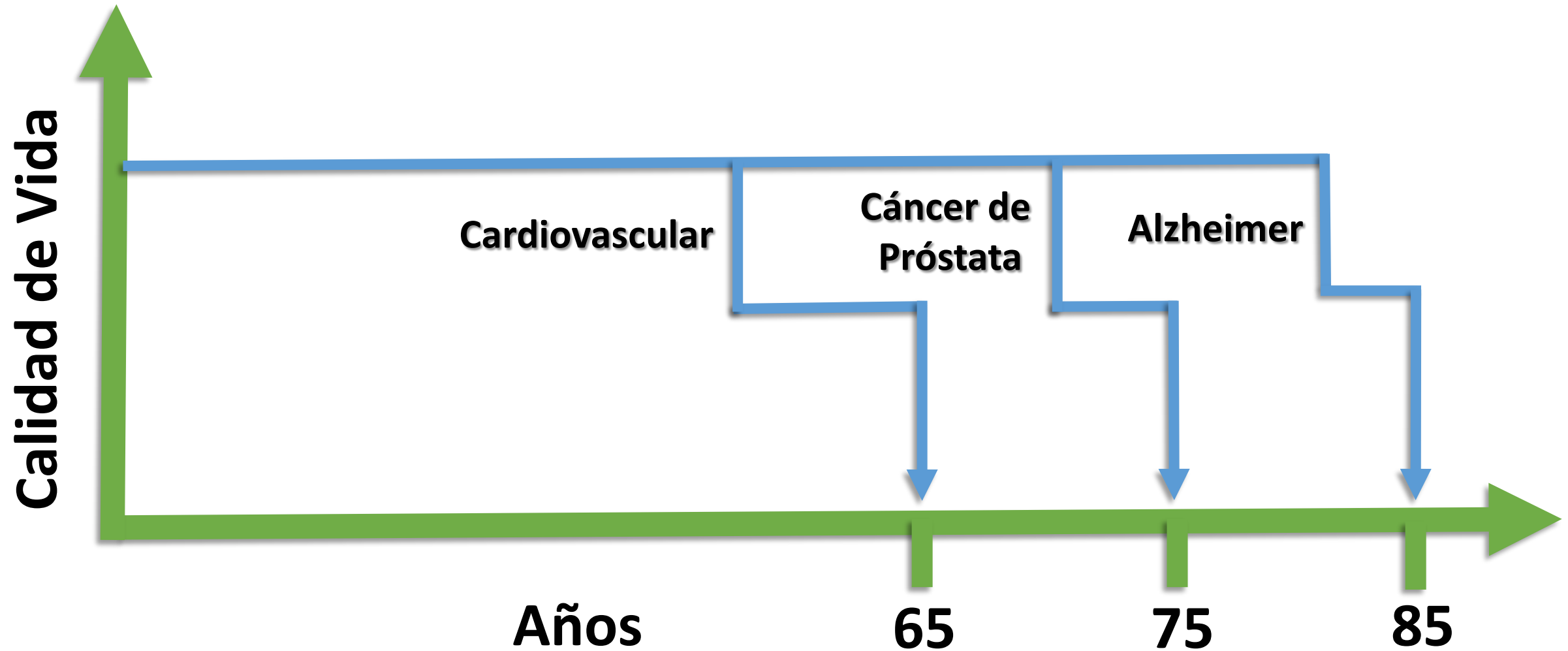
- 1 - Circunferencia de cintura:
 - Hombres >102 cm
 - Mujeres >88 cm
- 2 - Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
- 3 - Col-HDL:
 - Hombres <40 mg/dL
 - Mujeres <50 mg/dL
- 4 - Presión Arterial (PAD) $\geq 130/85$ mm Hg
- 5 - Glucosa en ayunas ≥ 110 mg/dL

Estrés Oxidativo

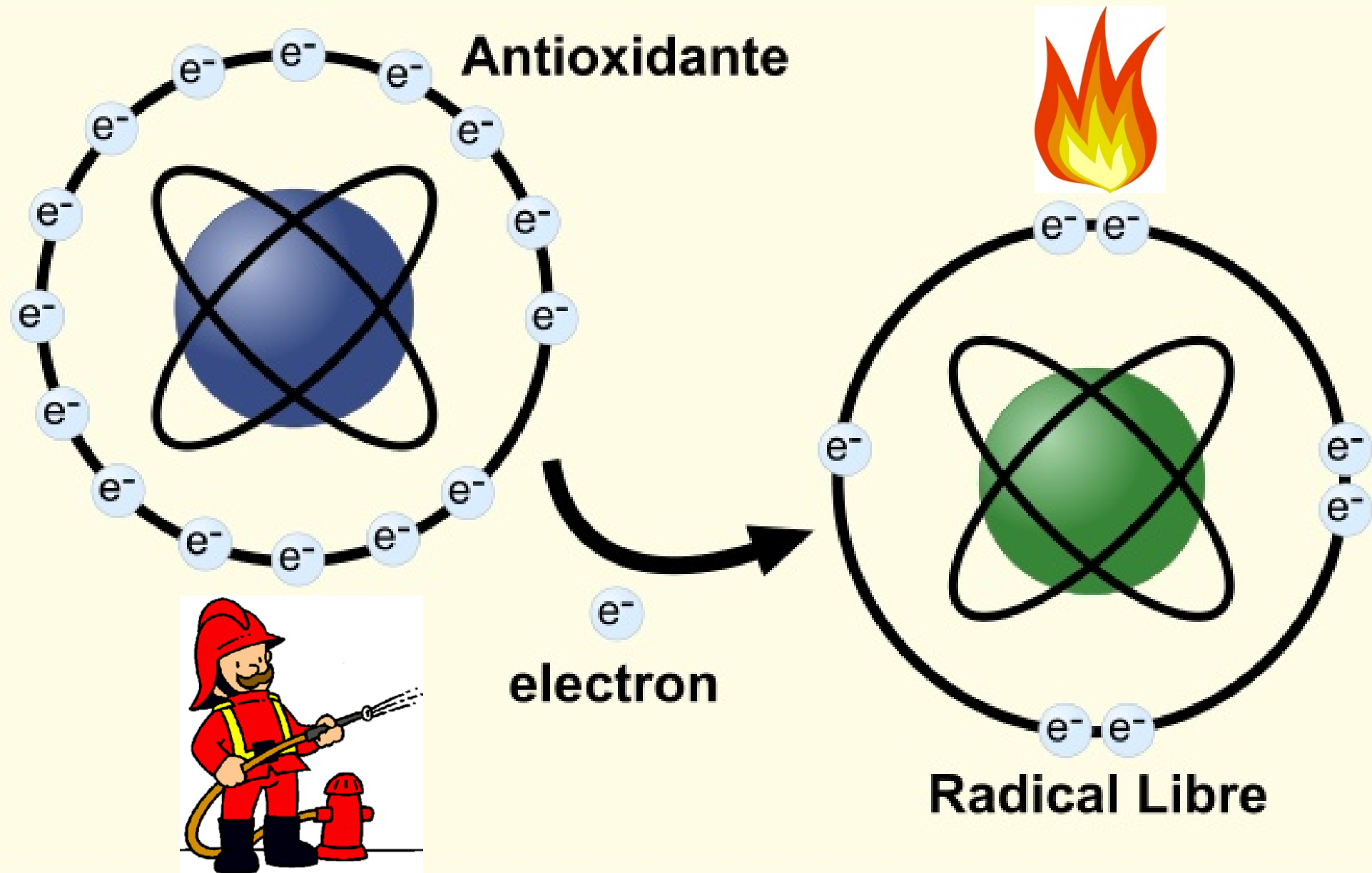
Causa y Efecto en mas de 200 enfermedades



Las enfermedades son inherentes al envejecimiento ?



ESTRÉS OXIDATIVO





Antioxidantes

```
graph TD; A[Antioxidantes] --> B[Endogenos]; A --> C[Exogenos]; B --> D[No enzimaticos]; B --> E[Enzimaticos]; C --> F[Vitaminas]; C --> G[Polifenoles]; D --> D1[Glutation<br/>Coenzima Q10<br/>Ac. Tioctico]; E --> E1[SOD<br/>Catalasa<br/>Glutation Peroxidasa]; F --> F1[Vit C, E,<br/>Betacarotenos]; G --> G1[Resveratrol<br/>Pterostilbene];
```

Endogenos

No enzimaticos

Glutation
Coenzima Q10
Ac. Tioctico

Enzimaticos

SOD
Catalasa
Glutation Peroxidasa

Exogenos

Vitaminas

Vit C, E,
Betacarotenos

Polifenoles

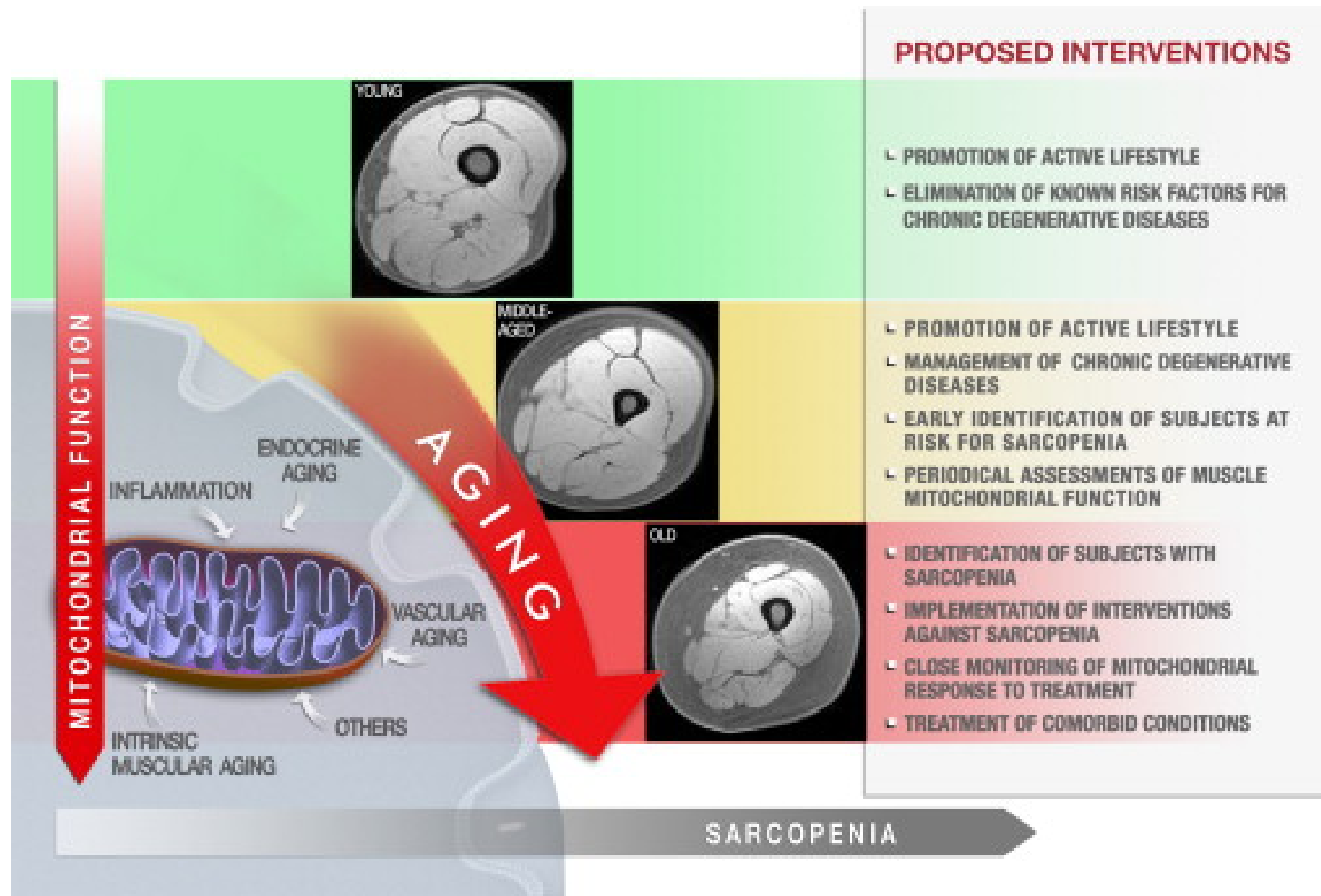
Resveratrol
Pterostilbene

Antioxidantes endógenos	Ejemplos
Enzimas	Superóxido dismutasa Catalasa Glutación peroxidasa Paraoxanasa Glutación S-transferasa Glutación reductasa Tiorredoxina reductasa Hemo oxigenasa Aldehído deshidrogenasa 8-Oxoguanina glucosilasa
No enzimas	Glutación Ácido lipoico Bilirrubina Melatonina Ubiquinol Ácido úrico
Proteínas de unión a metales	Ferritina Lactoferrina Metalotioneína Transferrina Ceruloplasmina

ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS

ANTIOXIDANTES EXÓGENOS

Antioxidantes exógenos	Fuentes dietéticas
Vitamina C (ácido ascórbico/ ascorbato)	Pimiento, fresa, kiwi, col de bruselas, brócoli
Vitamina E (tocoferoles, toco- trienoles)	Aceite vegetal y sus derivados (margarina, aderezos para ensalada), nueces, semillas
Carotenoides (α -caroteno, β -caroteno, zeaxanti- na, luteína, licopeno, β -criptoxantina, etc.)	Vegetales y frutas de color ana- ranjado o rojizo (zanahoria, jitomate, durazno, ciruela) y vegetales de hoja verde (espinaca, col)
Polifenoles (flavonoles, flava- noles, antocianinas, isoflavo- nas, ácido fenólico)	Frutas (manzana, moras, uvas), vegetales (apio, col, cebolla), leguminosas (frijol, soya), nueces, vino, té, café, chocolate
Elementos traza (selenio, zinc)	Pescados y mariscos, carne, granos enteros

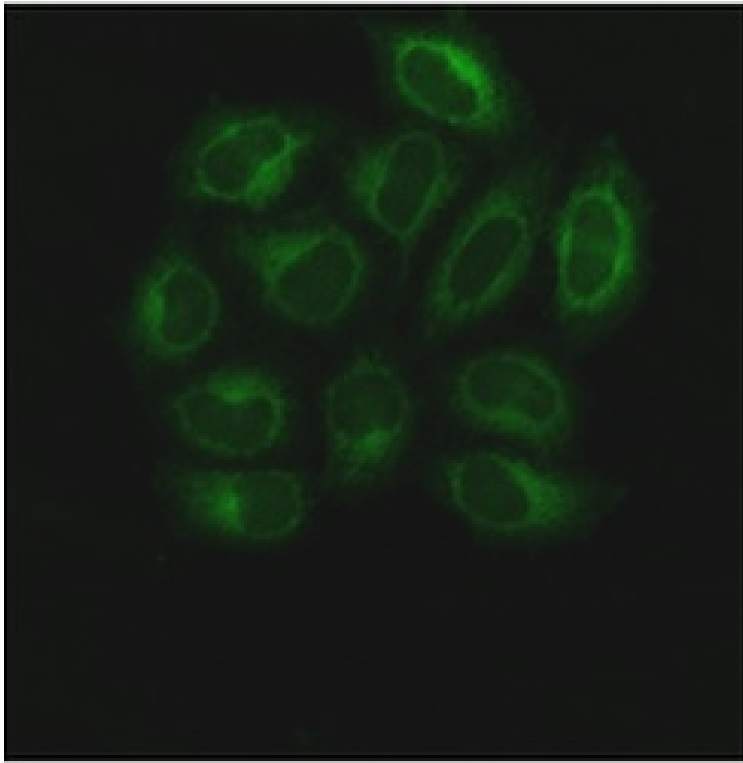


Emanuele Marzetti et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: From signaling pathways to clinical trials. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Volume 45, Issue 10, 2013, 2288 - 2301

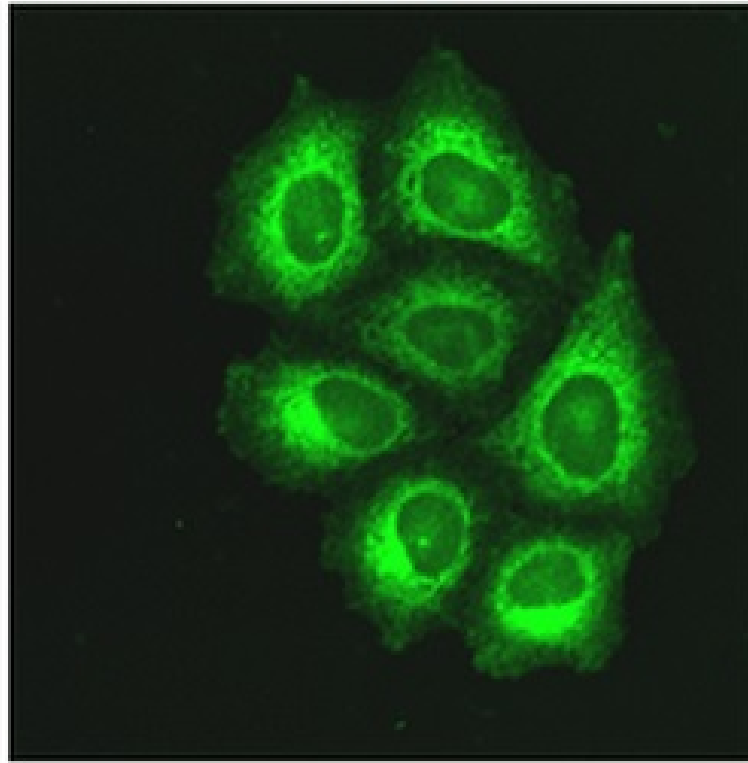
Biogenesis Mitochondrial en el Músculo Esquelético

Resveratrol

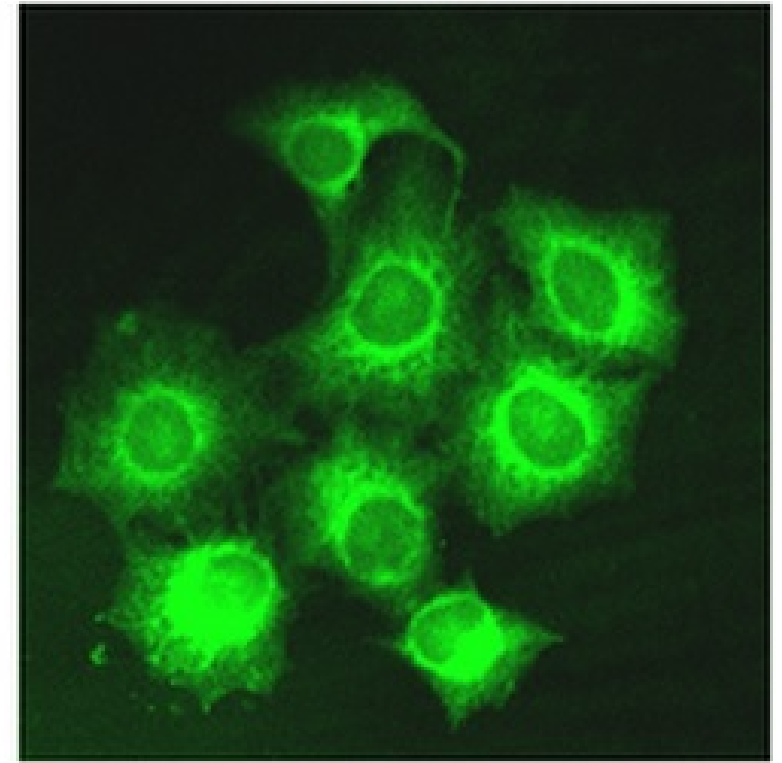
Control

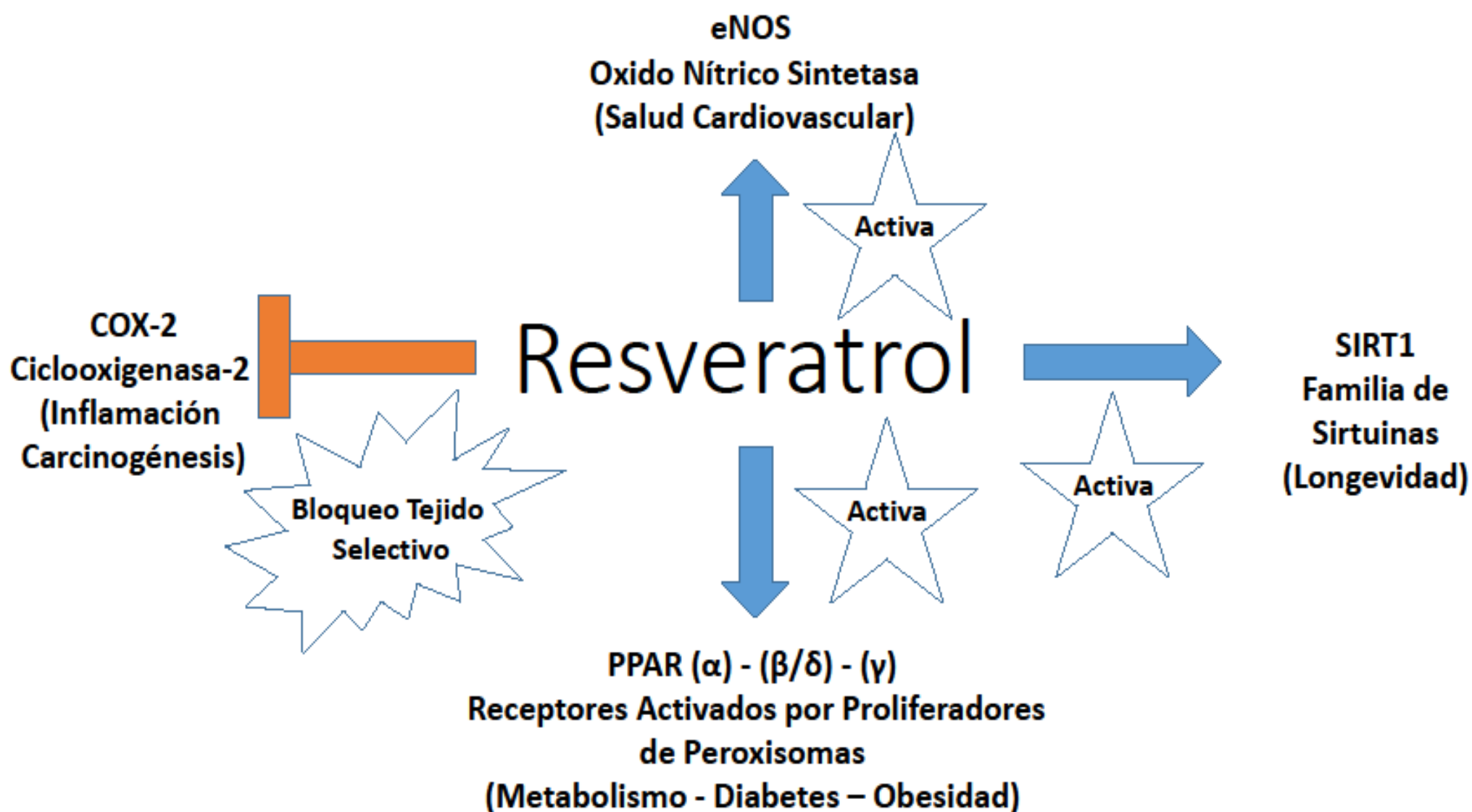


10 μ M

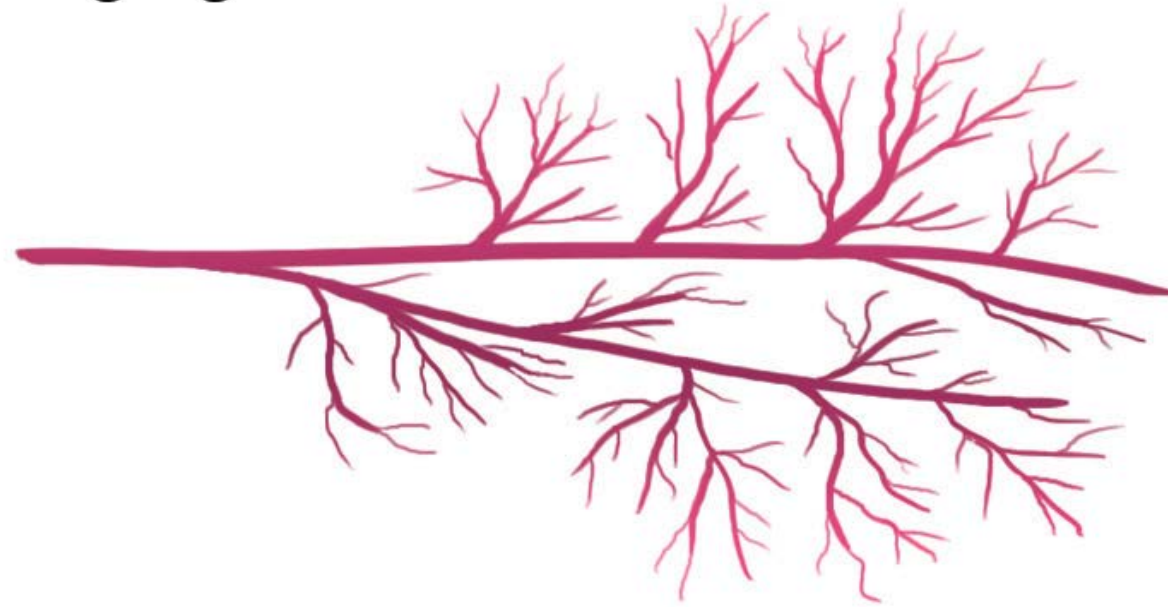


30 μ M

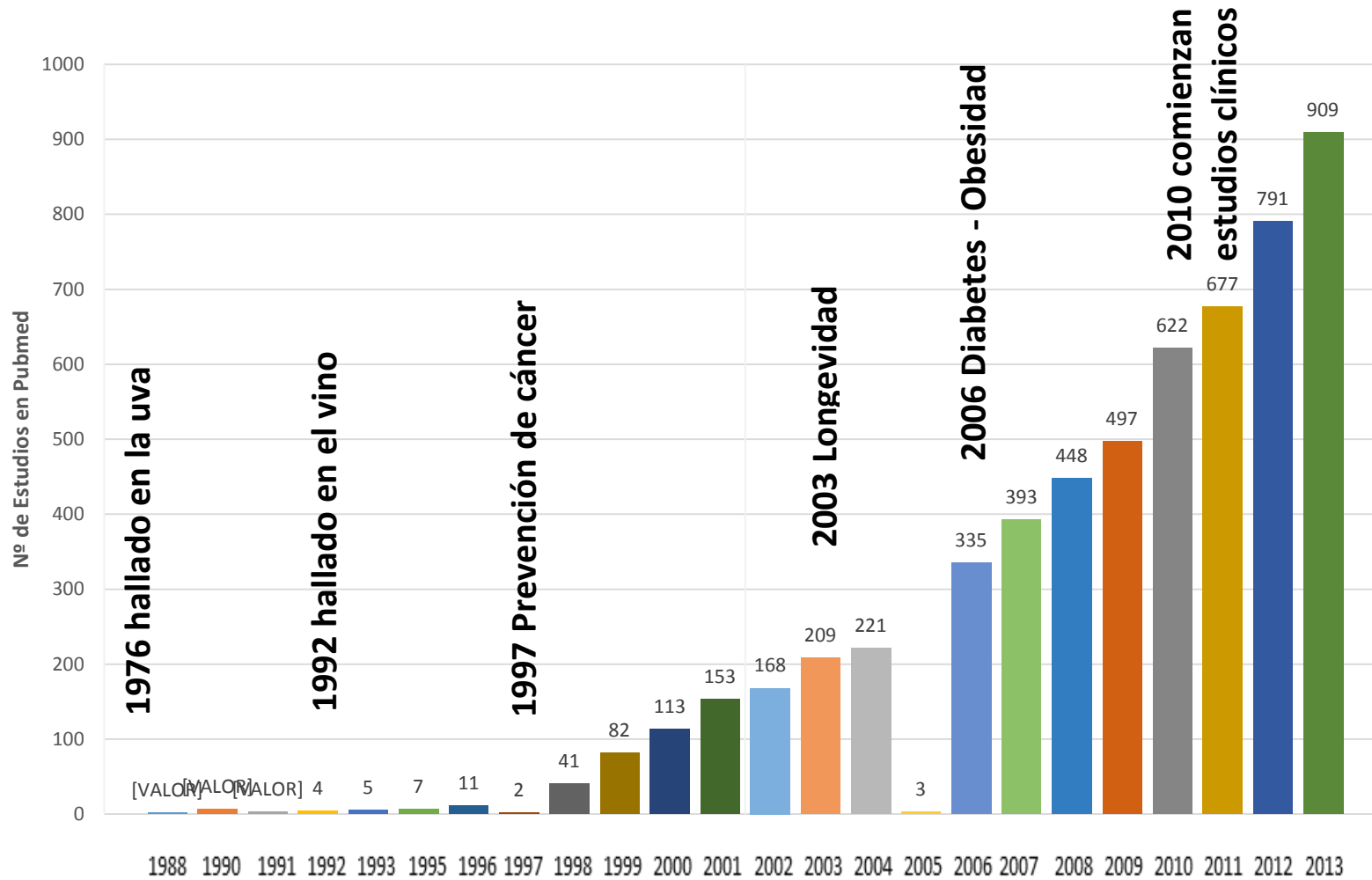




Angiogenesis



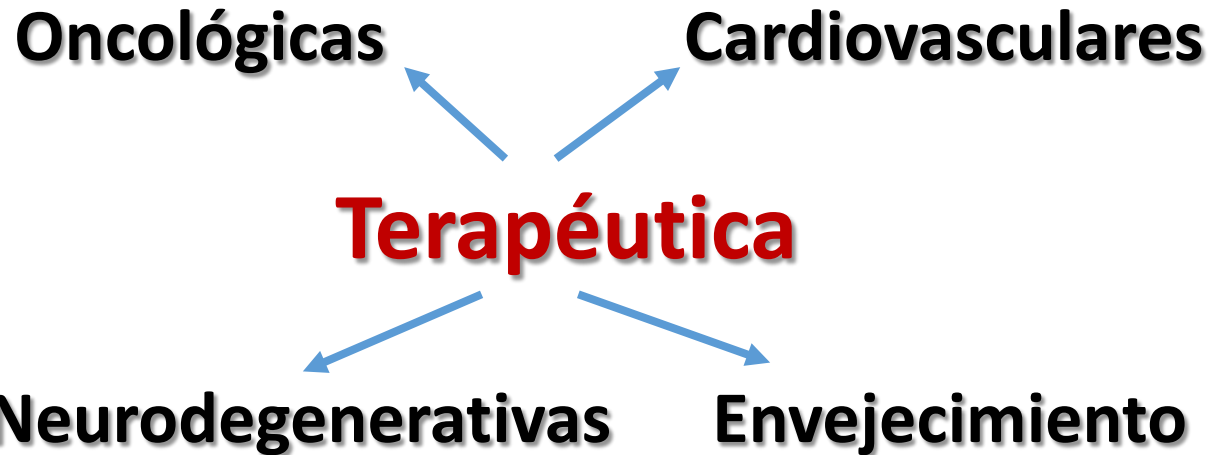
Trend Studies of Resveratrol



Cambio de Paradigma de la Terapéutica a la Prevención

**Prevención
Estrés Oxidativo**

**Cardiovasculares
Oncológicas
Envejecimiento
Neurodegenerativas**



PH SANGUINEO



pH en distintos compartimientos

TABLE 2 pH of Selected Body Tissues^{13,17}

Body Tissue	pH
Blood	7.35-7.45
Muscle	6.1
Liver	6.9
Gastric juice	1.2-3.0
Saliva	6.35-6.85
Urine	4.5-8.0
Pancreatic juice	7.8-8.0

Biogenesis Mitocondrial en el Músculo Esquelético

El aumento en el número de mitocondrias con el Resveratrol, es hasta 8 veces más eficiente que el ejercicio solo.

Conclusión: El Deporte y el Resveratrol, producen mayor energía muscular.

Ref: Cameron B Williams Brendon J Gurd. Skeletal muscle SIRT1 and the genetics of metabolic health: therapeutic activation by pharmaceuticals and exercise. The Application of Clinical Genetics. 2012; 5, 81.



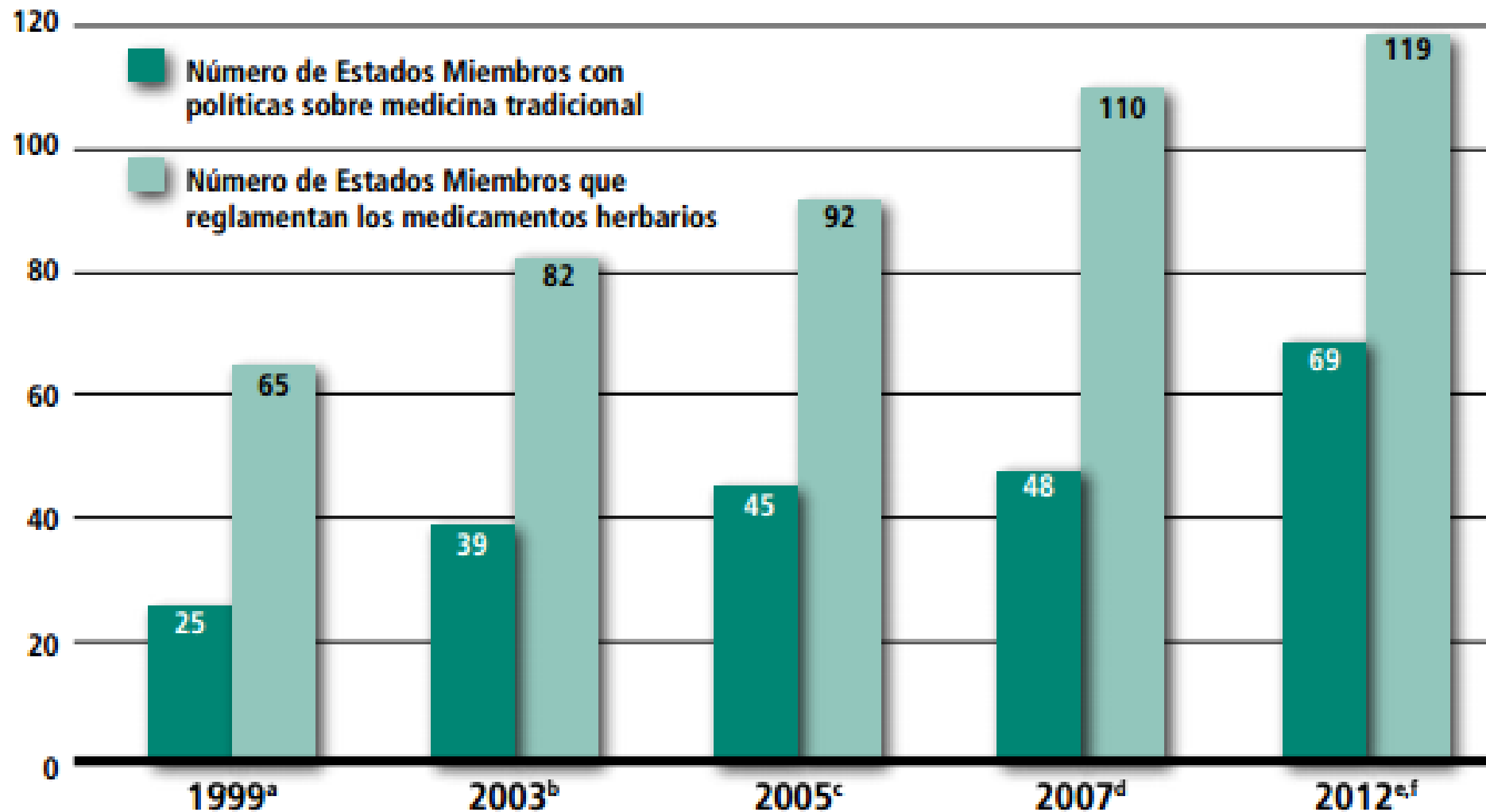
Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional

2014-2023



Organización
Mundial de la Salud

Figura 1: Seguimiento de los cambios en los indicadores de progresos de los países, definidos en la estrategia de la OMS sobre medicina tradicional



Recuadro 4: Productos, prácticas y profesionales de MTC

Los **productos de MTC** incluyen hierbas, material herbario, preparaciones herbarias y productos herbarios acabados que contienen como principios activos partes de plantas u otros materiales vegetales, o combinaciones de esos ingredientes. En algunos países los a base de hierbas pueden contener, tradicionalmente, principios activos naturales orgánicos o inorgánicos que no sean de origen vegetal (por ejemplo, materiales de origen animal y mineral). (Ref.: aclaración del cuestionario modificado de la segunda encuesta global de la OMS).

Las **prácticas de MTC** incluyen medicamentos terapéuticos y tratamientos de salud basados en procedimientos, por ejemplo a base de hierbas, naturopatía, acupuntura y terapias manuales tales como la quiropráctica, la osteopatía y otras técnicas afines, incluidos qi gong, tai chi, yoga, medicina termal y otras terapias físicas, mentales, espirituales y psicofísicas. (Ref.: definición modificada de terapias basadas en procedimientos, recogida en las Pautas Generales para las Metodologías de Investigación y Evaluación de la Medicina Tradicional).

Los **profesionales de MTC** pueden ser prácticos de medicina tradicional o de medicina complementaria, profesionales de medicina convencional, y agentes de atención sanitaria tales como médicos, odontólogos, enfermeras, parteras, farmacéuticos y fisioterapeutas que prestan servicios de medicina tradicional/medicina complementaria y alternativa a sus pacientes (Reforma.: explicación del cuestionario modificado incluida en la segunda encuesta global de la OMS).

Educación y Nutrición

Dr. José Luis Elías Ávalos

Regulación de la Industria Alimentaria

**Estudios de Investigación sobre biomarcadores de
Estrés Oxidativo en Salud Humana sobre los alimentos
procesados que quieran obtener un registro.**

Ingeniería sobre Alimentos Saludables

Muchas gracias por su Atención

“La vida es una relación entre moléculas”

Linus Pauling

(1901 - 1994)

Premio Nobel de Química 1954-Premio Nóbel de la Paz 1960

Persona de 75 kg

Consumo de O₂ en reposo, approx. 3.5 ml / kg / min

Consumo aprox. $3.5 \times 75 = 262.5$ ml / min of O₂ en reposo.

1904 litros de aire / día = 400 Litros de O₂ cada día.



1 a 3 % del O₂

4 a 12 litros

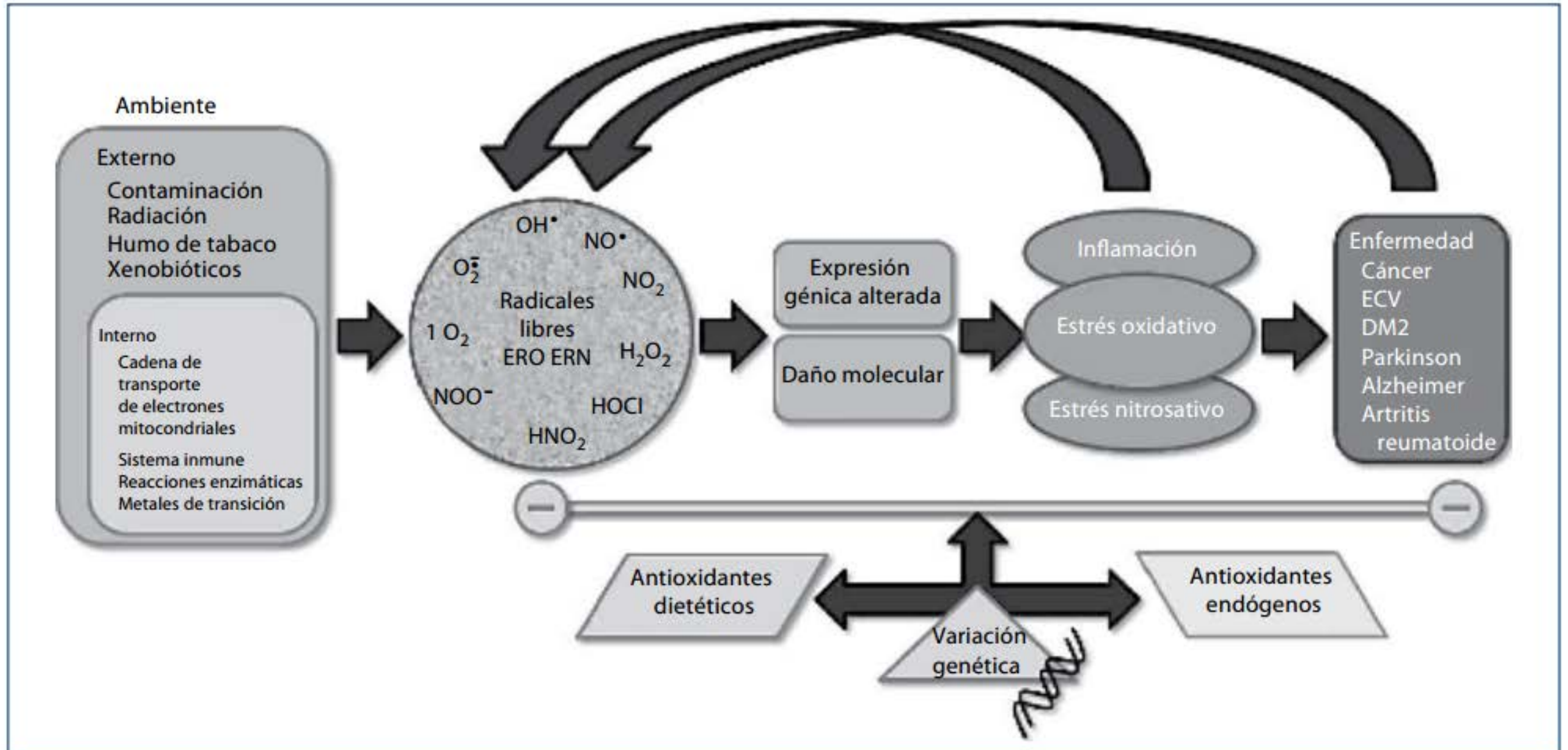
respirados

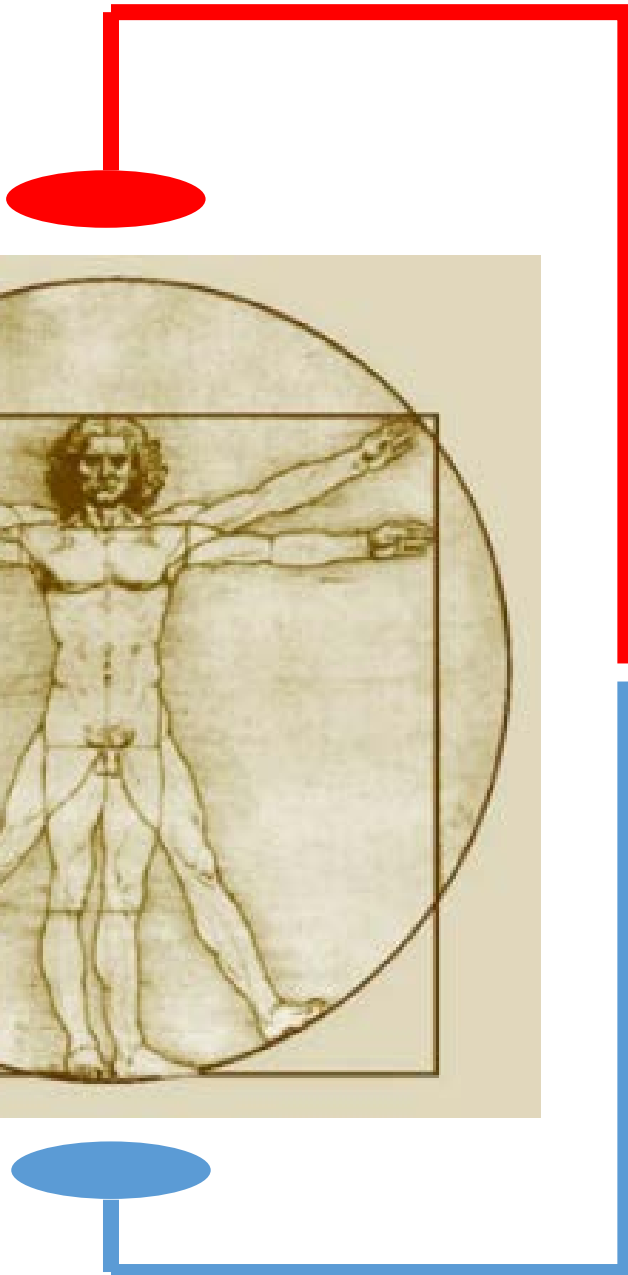
producirán

radicales libres.

Basura Metabólica

ROS/RNS → Estrés Oxidativo → Enfermedades





1.5 V

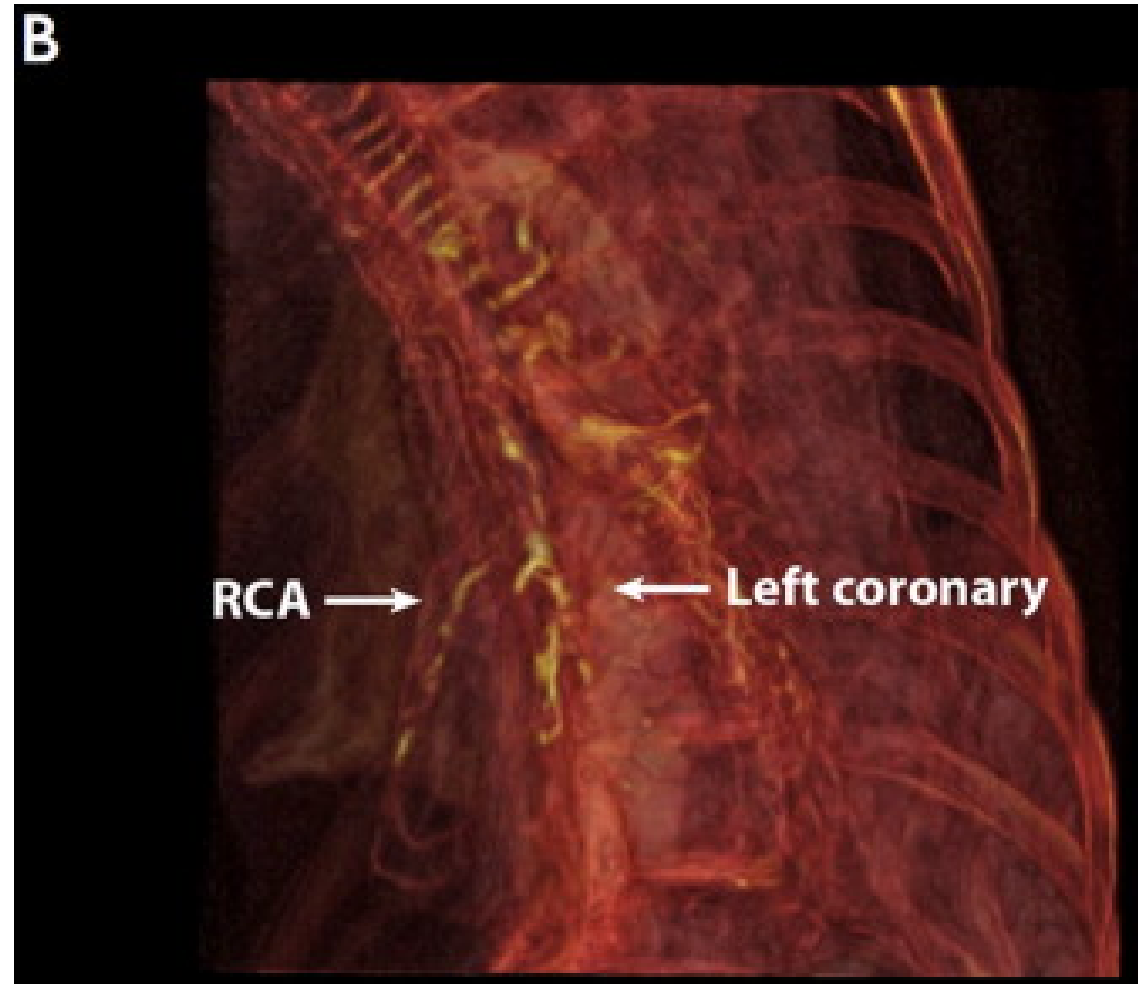


Potencial Redox a ph7

$$= \frac{\text{Moléculas Oxidadas}}{\text{Moléculas Reducidas}} = + 0.78 \text{ V}$$

Es fundamental para la aterosclerosis el envejecimiento humano?

Lecciones de momias

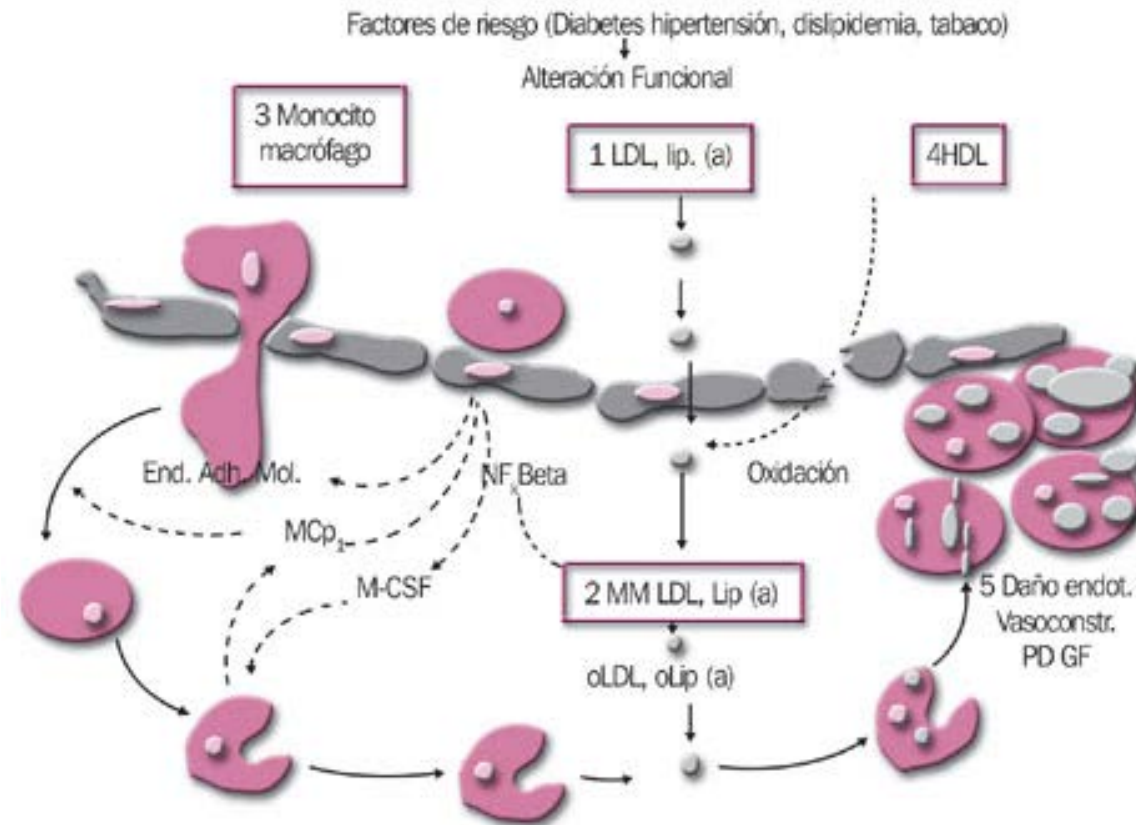


**Tomografía
Computada
Momia
edad 3594 años**

Coronary artery calcifications in the mummy of Ahmose-Meritamun of Thebes, an Egyptian princess aged 40–45 years who lived about 1580–1550 BCE (sagittal oblique 3D volume rendered image).
Mummy 35 of Thompson and colleagues

Emily M. Clarke et al **Journal of Cardiology**, 2014

Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.W., Koo, J.D., Witztum, J.L. (1989). Beyond cholesterol : modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 320:915-924



En cada partícula de LDL, junto a una molécula de proteína muy grande, la apo B, hay aproximadamente 1700 moléculas de colesterol y 2700 de ácidos grasos de los cuales la mitad son ácidos grasos poliinsaturados. Para evitar la oxidación, cada partícula LDL protege sus casi 5000 moléculas lipídicas con sólo 6 moléculas de alfa-tocoferol (vitamina E) y cantidades mucho menores de carotenoides y otros antioxidantes.

Fisiopatología del Estrés Oxidativo en la Hipertensión Arterial

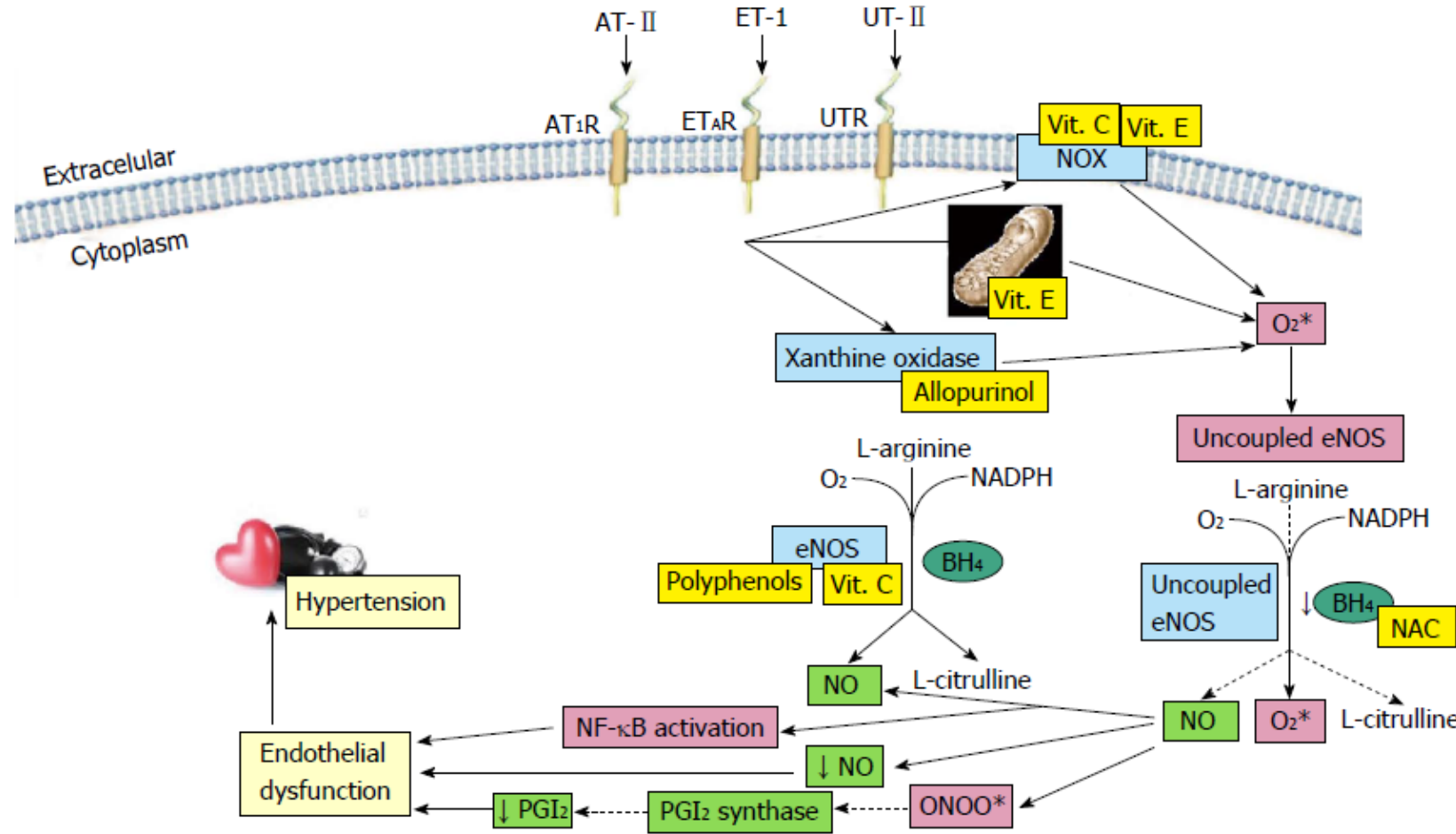
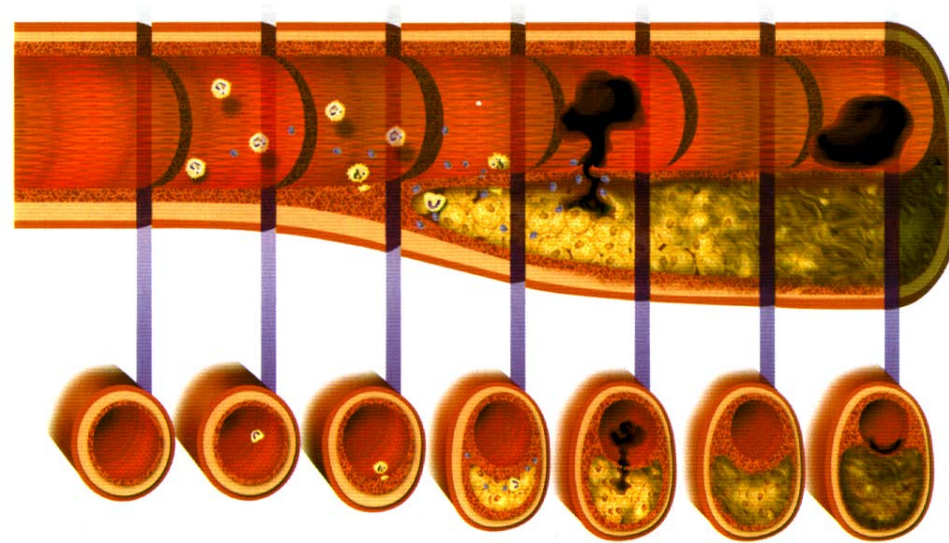
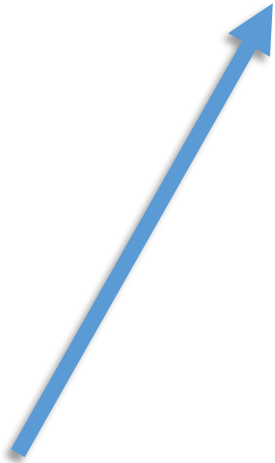


Figure 1 Schematic summary of the role of vascular oxidative stress in the pathogenesis of hypertension and the mechanisms of exogenous antioxidant accounting for anti-hypertensive effects. AT-II: Angiotensin II; AT₁R: Type 1 angiotensin II receptor; ET-1: Endothelin 1; ET_AR: Type A endothelin receptor; UT-II: Urotensin II; UTR: Urotensin-II receptor; NO: Nitric oxide; eNOS: Endothelial nitric oxide synthase; PGI₂: Prostacyclin; NAC: N-Acetylcysteine; NOX: NADPH oxidase; NF- κ B: Nuclear factor kappa B.

**Disfunción
Mitocondrial**



Disfunción Endotelial. Espesor Aumentado. Placa de Ateroma. Trombosis.



Libby P. *Circulation*. 2001;104:365-372.

Oxidative stress and endothelial dysfunction: Clinical evidence and therapeutic implications

**Yukihito Higashia, Tatsuya Maruhashic, Kensuke Nomaa and
Yasuki Kihara**

Trends in Cardiovascular Medicine 24 (2014) 165 – 169

Oxidative stress plays a critical role in endothelial function and atherosclerosis in humans. Oxidative stress-related endothelial dysfunction should be a therapeutic target for atherosclerosis.

La ENERGIA de la FISIOLOGÍA

MAQUINA TERMODINAMICA

Mitocondria

Glucolisis aeróbica

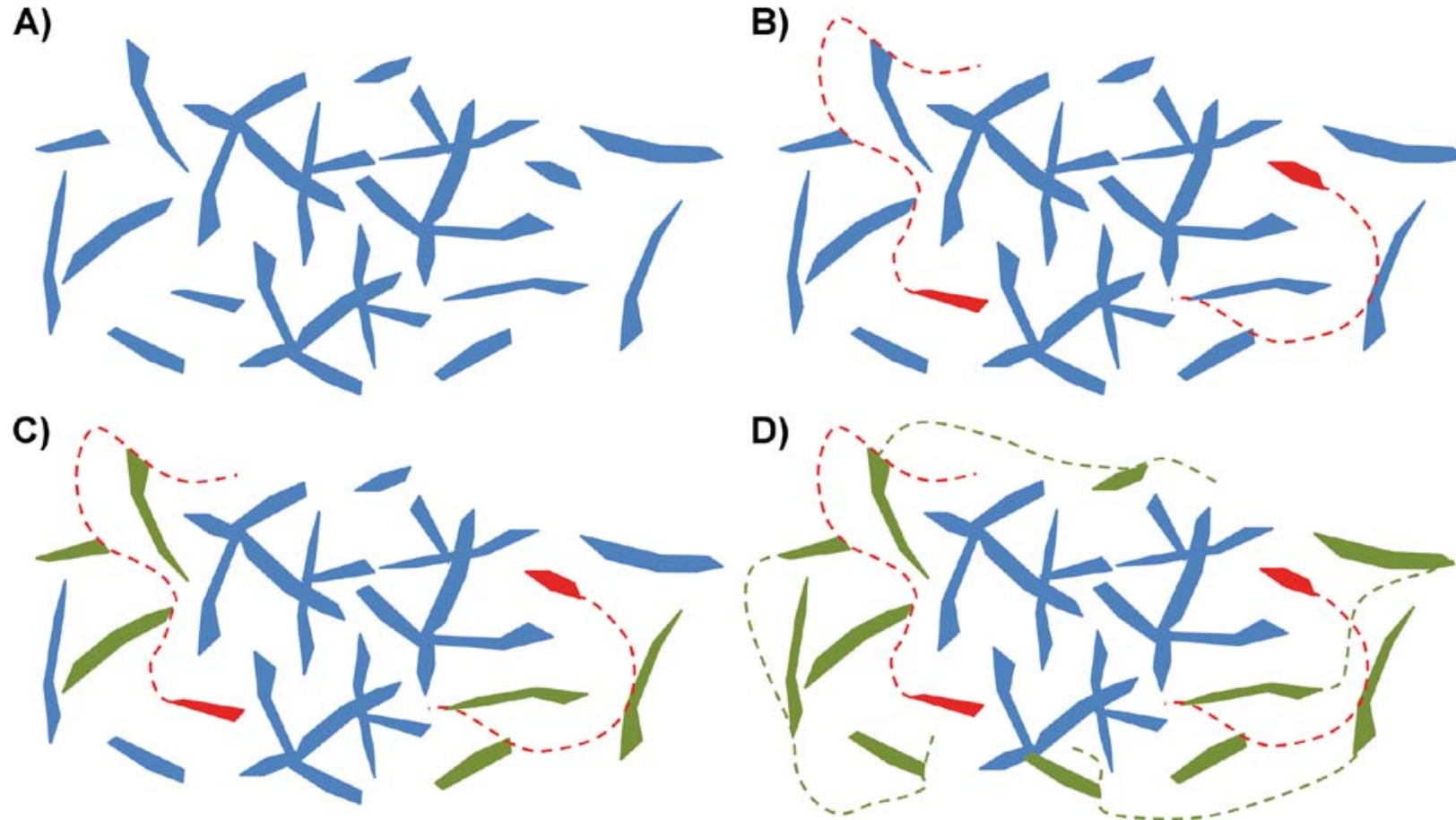
1 molécula de Glucosa
38 moléculas de ATP
24 hs

Citosol

Glucólisis anaeróbica

1 molécula de Glucosa
2 moléculas de ATP
3 minutos
Ac. Láctico  **ph**

Quality control of mitochondria during aging: Is there a good and a bad side of mitochondrial dynamics?



Biogénesis Mitocondrial en el Músculo Esquelético

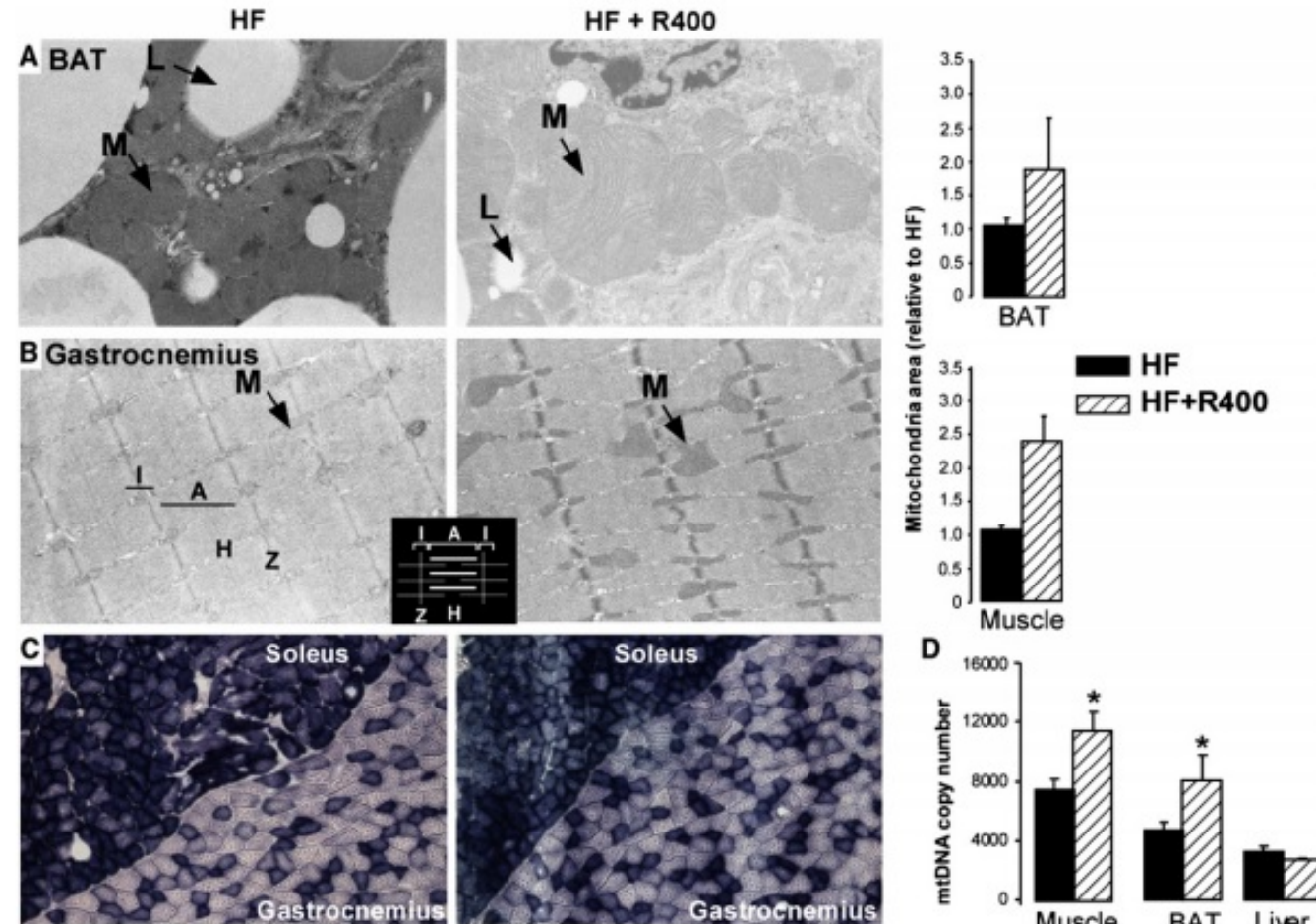


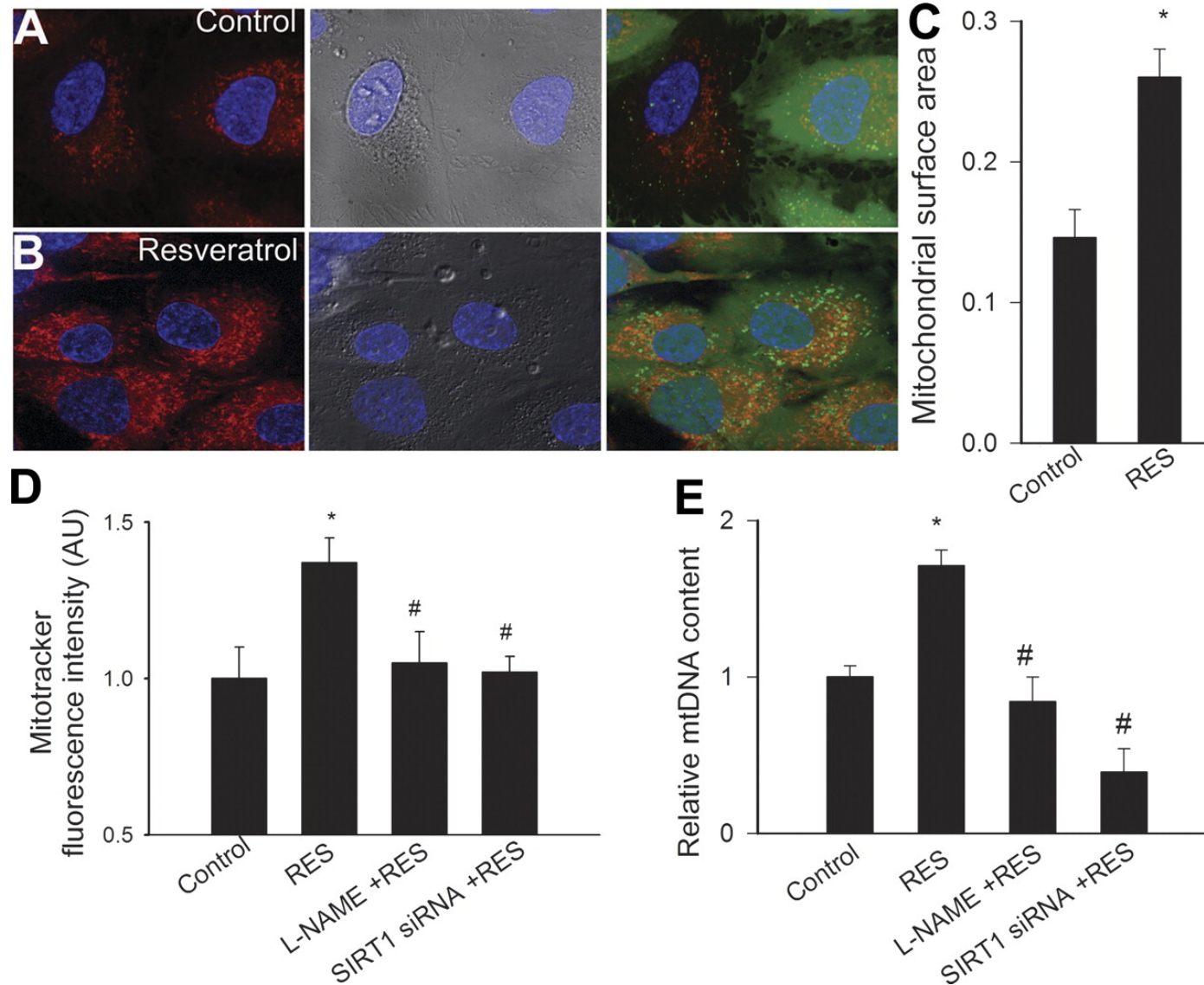
Figure 2. RSV Increases Mitochondrial Activity in the BAT and Muscle

(A and B) Transmission electronic microscopy (magnification of 20,000) image and corresponding quantification of mitochondria size in BAT (A) and nonoxidative fibers of gastrocnemius muscle (B) from RSV-treated (HF+R400) and nontreated HF-fed animals. Arrows indicate the position of mitochondria (M) and lipid droplets (L), and the inset shows the schematic organization of muscle fiber anatomy. Quantification was performed on 2 animals/group and is expressed relative to HF controls.

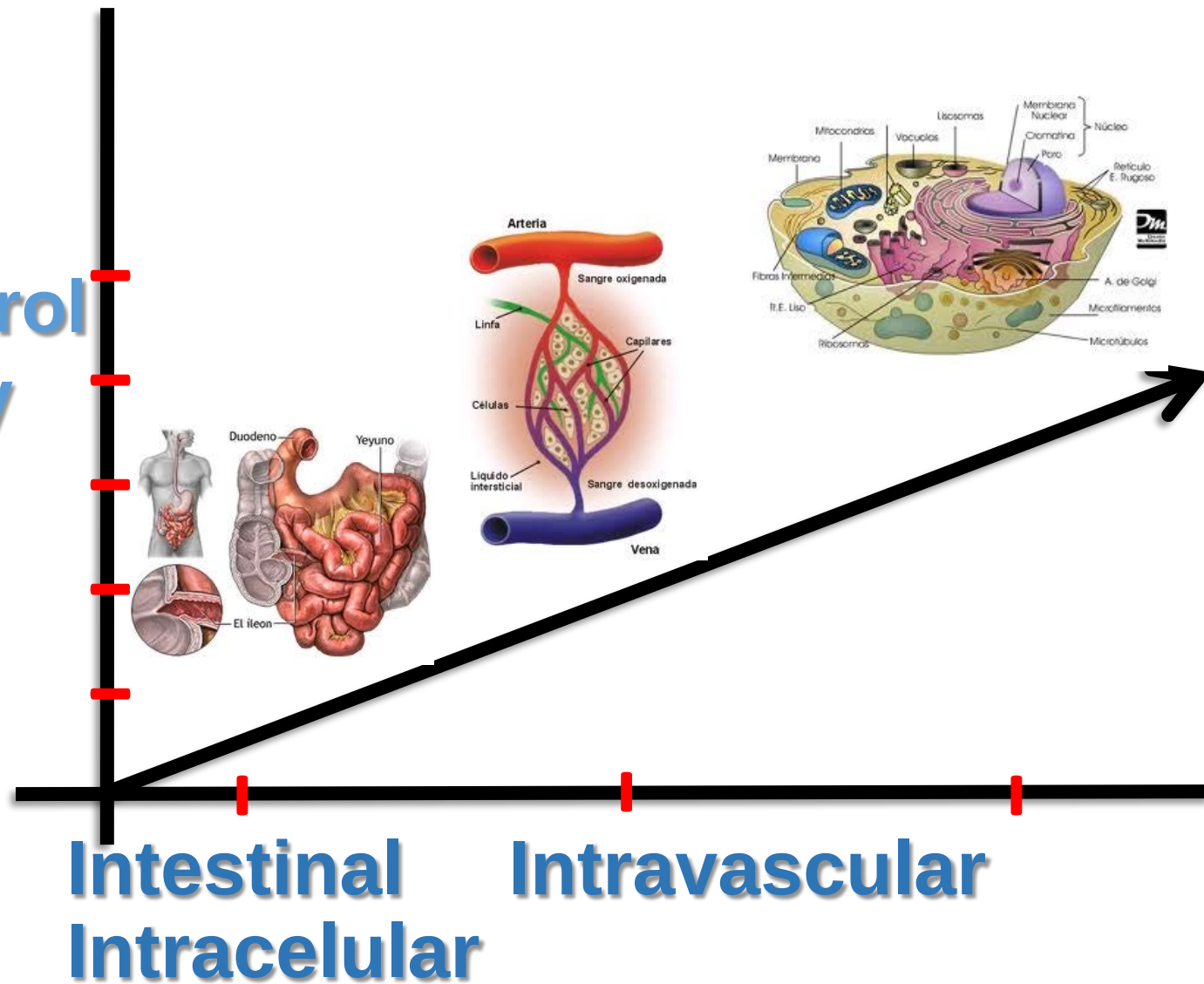
(C) SDH staining of gastrocnemius and soleus muscle from RSV-treated and nontreated HF-fed animals.

(D) mtDNA copy number of gastrocnemius muscle, BAT, and liver from RSV-treated and nontreated HF-fed mice (n = 4 animals/group). Values represent means $\pm$ SEM.

Cuando se comparó con controles no tratados (A), el resveratrol Res; B; 10 μ M for 48 h) aumentó significativamente el número de mitocondrias en cultivo de células endoteliales coronarias.

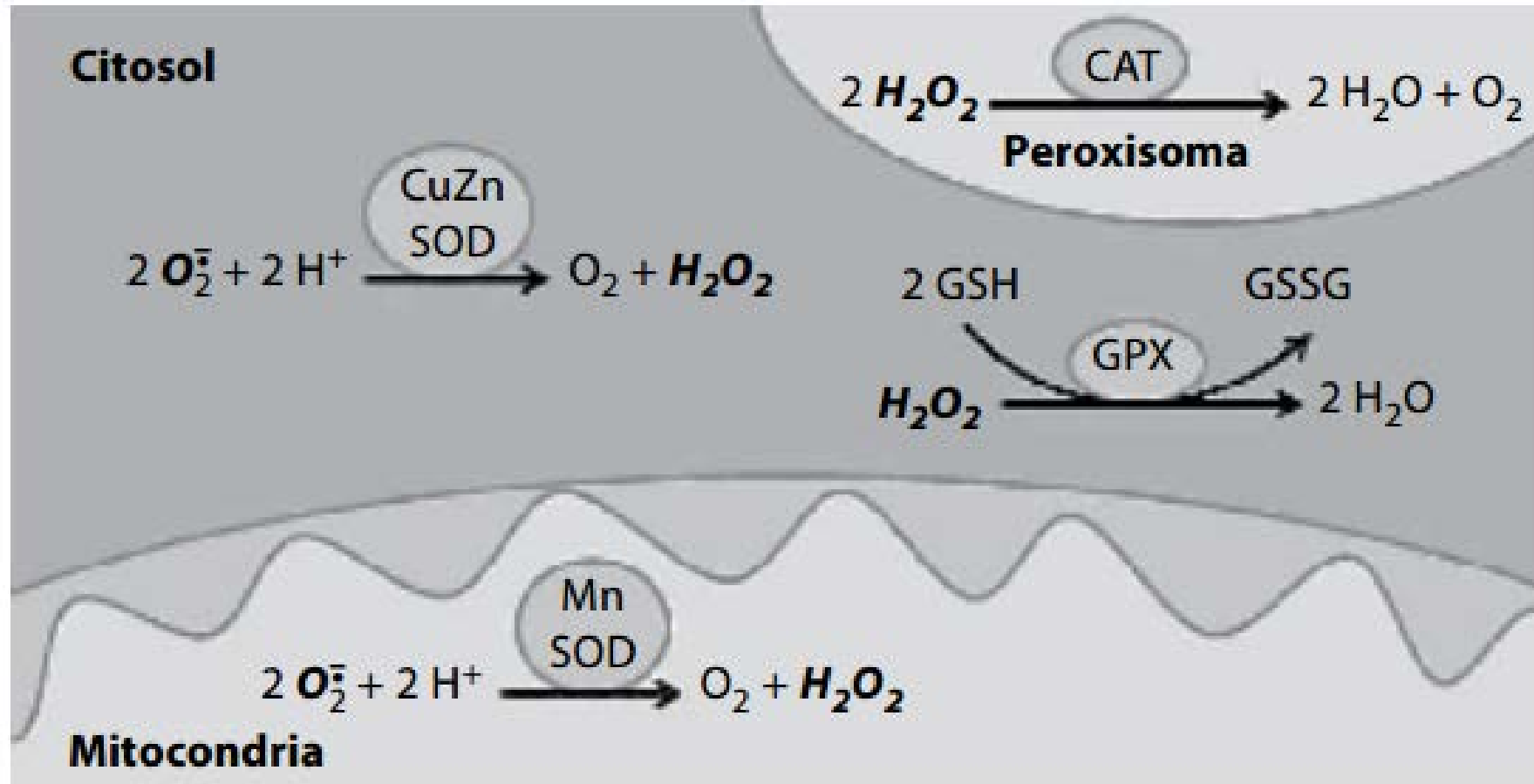


**Resveratrol
mg/day**



Meng et al., 2004.

ENZIMAS ANTIOXIDANTES INTRACELULARES



SUPER OXIDO DISMUTASA
CATALASA - GLUTATION PEROXIDASA

Enzimas producidas por nuestros genes tales como Superoxido Dismutasa, Catalasa, y el tripeptido Glutation GSH, pueden reaccionar y anular, hasta 40 millones por segundo de Radicales Libres.

Chung HY, Lee EK, Choi YJ, Kim JM, Kim DH, Zou Y, Kim CH, Lee J, Kim HS, Kim ND, Jung JH, Yu BP,
Molecular Inflammation as an underlying Mechanism of the Aging Process and Age-related Diseases.
J Dent Res. 2011 Jul; 90 (7) : 830-40

Resveratrol en la OBESIDAD

19 pacientes Sobrepeso /Obesidad /HTA	Estudio randomizado doble ciego cruzado controlado con placebo	Una simple dosis aguda de 0, 30, 90, y 270 mg de Resveratrol	↑ La dilatación mediada por flujo dosis dependiente
---	--	---	---

Wong, R.H.X., P.R.C. Howe, J.D. Buckley, et al. 2011. Acute resveratrol supplementation improves flow-mediated dilatation in overweight/obese individuals with mildly elevated blood pressure.

Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 21: 851–856.

Resveratrol en la ATEROSCLEROSIS CORONARIA

40 pacientes Enfermedad Arterial Coronaria	Estudio randomizado doble ciego controlado con placebo	10 mg / día de Resveratrol por 3 meses	↑ Dilatación mediada por flujo ↑ Función Diastólica Ventricular Izquierda ↓ LDLc
---	--	--	--

Magyar, K., R. Halmosi, A. Palfi, et al. 2012. Cardioprotection by resveratrol: a human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. Clin. Hemorheol. Microcirc. 50: 179–187.

Resveratrol en la ATEROSCLEROSIS CORONARIA

87 pacientes en 3 grupos	Estudio randomizado doble ciego controlado	20 mg / día Resveratrol por 60 días	↓ Biomarcadores de inflamación ↓ LDLc ↑ HDLc ↓ Triglicéridos ↑ Calidad de Vida
-----------------------------------	--	---	---

Militaru, C., I. Donoiu, A. Craciun, et al. 2013. Oral Resveratrol and calcium fructoborate supplementation in subjects with stable angina pectoris: effects on lipid profiles, inflammation markers, and quality of life. Nutrition 29: 178–183.

Resveratrol en la OBESIDAD

11 ♂ con sobrepeso	Estudio randomizado, cruzado doble ciego	150 mg Resveratrol / día por 30 días	↓ Tasa metabólica durante el sueño ↓ Grasa intrahepática ↓ Glucemia plasmática ↓ Triglicéridos ↓ Biomarcadores de inflamación ↓ Presión arterial sistólica ↓ Lipólisis en el tejido adiposo ↓ Ácidos grasos plasmáticos ↓ Glucemia postprandial
--------------------	--	--------------------------------------	---

Timmers, S., E. Konings, L. Bilet, et al. 2011. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 14: 612–622.

Resveratrol en la DIABETES

19 pacientes diabetes tipo 2	Estudio randomizado doble ciego controlado con placebo	5 mg Resveratrol 2 veces por día por 4 semanas	↑ Sensibilidad a la insulina ↓ estrés oxidativo
---------------------------------------	---	--	---

Brasnyo, P., G.A. Molnar, M. Mohas, et al. 2011. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. Br. J. Nutr. 106: 383–389.

Resveratrol en la DIABETES

10 personas mayores con moderada resistencia a la insulina	Estudio abierto randomizado	1, 1.5, o 2 gr. de Resveratrol por 4 semanas	↓ Pico de glucemia postprandial ↓ glucemia a las 3 hs ↓ Insulina postprandial ↑ Sensibilidad a la insulina
--	-----------------------------	--	---

Crandall, J.P., V. Oram, G. Trandafirescu, et al. 2010. Resveratrol improves glucose metabolism in older adults with IGT [abstract]. Diabetes 59: A201.

Glutation Total
GSH / GSSG
(Glutation Reducido/Glutation Oxidado)
90 % / 10 %

Tripéptido Antioxidante Celular

Disminuye 1.2% / año desde los 20 años de edad

**A la edad de 50 años, una persona tendrá 36% menos
de Glutation**

Vida Media Radicales Libres

Anión Superóxido	O_2^-	5 milisegundos
Oxido Nítrico	NO	500 milisegundos
Radical Hidroxilo	OH^-	0,0001 milisegundos

Diagnostico y Monitoreo del Estrés Oxidativo

Centro de Diagnostico Molecular CDM

8-OHdG (8 Hidroxiideoxiguanosina) en orina

F 2 Isoprostanos en orina

Glutation Total

Glutation Reducida/Oxidada en orina

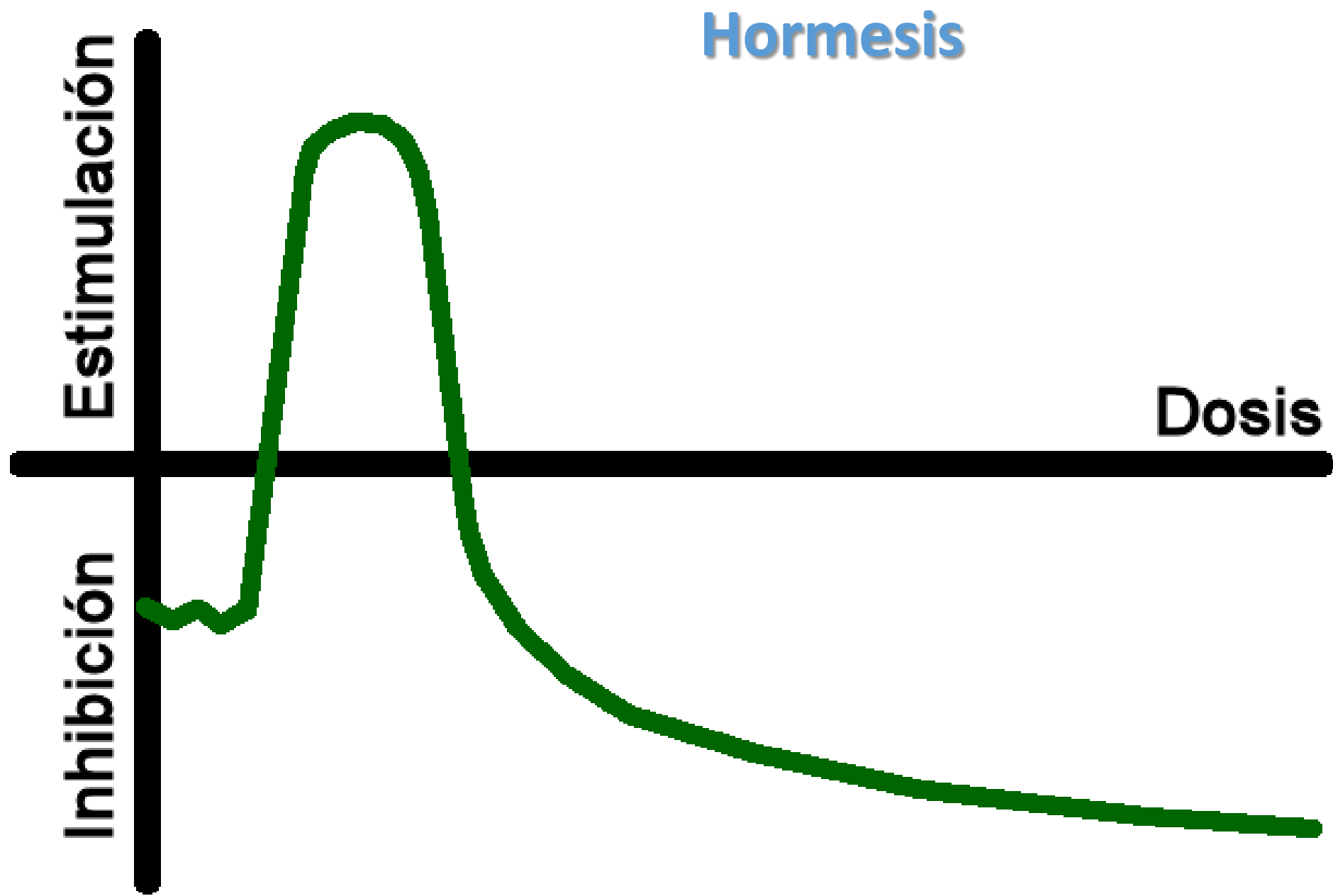
Comer alimentos siempre, produce Estrés Oxidativo

Inflamación postprandial se caracteriza por el aumento de IL-6 y TNF- α en individuos normales y aquellos con diabetes.

Las personas obesas tienen un estado de inflamación crónica con aumento de los niveles de IL-6 y TNF- α

Recuadro 5: Riesgos identificados en relación con productos, profesionales y autoatención de MTC

- Utilización de productos de mala calidad, adulterados o falsificados;
- prácticos no cualificados;
- diagnósticos equivocados, diagnósticos tardíos, o falta de utilización de tratamientos convencionales eficaces;
- exposición a información engañosa o poco fiable;
- eventos adversos directos, efectos secundarios o interacciones terapéuticas no deseadas.



Peroxidación lipídica

Malondialdehído (MDA)

Sustancias reactivas con ácido tiobarbitúrico (TBARS)

Isoprostanos

Dienos conjugados

4-hidroxi-2-nonenal (HNE)

2-propenal (acroleína)

Daño proteico

Oxidación de aminoácidos (o,o'-ditirosina), nitración (3-nitrotirosina), y halogenación (3-clorotirosina, 3-bromotirosina)

Carbonilos proteicos [γ -semialdehído glutámico (GGS), semialdehído aminoadípico (AAS)]

Oxidación de bases de DNA/RNA

8-hidroxi-2-deoxyguanosina (8-OHdG)

8-hidroxiguanina (8-OHGua)

8-hidroxiguanosina (8-OHG)

5-hidroximetil-2-desoxiuridina (5-OH-mdU, HMD)

5-hidroximetiluracilo (5-OHmU)

7-hidroxi-8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-oxo-dG, 8OX)

Timina glicol (Tg)

BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

Estrés Oxidativo

Causa y Efecto en mas de 200 enfermedades

